

Title:	FR2808691A1: CYCLODEXTRINES SUBSTITUEES PREFERENTIELLEMENT SUR LEUR FACE PRIMAIRE PAR DES FONCTIONS ACIDE OU AMINE
Derwent Title:	New non-hydroxylated cyclodextrins useful for encouraging tissue penetration for cosmetic application or for producing pharmaceutical compositions, particularly dermopharmaceutical composition [Derwent Record]
Country:	FR France
Kind:	A1 Application, First Publication ¹ (See also: FR2808691B1)
Inventor:	TERRY NICOLAS; RIVAL DELPHINE; COLEMAN ANTHONY; PERRIER ERIC;
Assignee:	COLETICA France News, Profiles, Stocks and More about this company
Published / Filed:	2001-11-16 / 2000-05-12
Application Number:	FR2000000006102
IPC Code:	IPC-7: A61K 7/48 ; A61K 9/51 ; A61K 47/40 ; C08B 37/16 ;
ECLA Code:	A61K8/73T ; A61K9/51 ; A61K47/40 ; A61Q19/00 ; C08B37/00M2B ;
Priority Number:	2000- 05-12 FR2000000006102



High
Resolution

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 808 691

②1 N° d'enregistrement national : 00 06102

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 47/40, A 61 K 7/48, 9/51, C 08 B 37/16

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.05.00.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.11.01 Bulletin 01/46.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : COLETICA Société anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : TERRY NICOLAS, RIVAL DELPHINE,
COLEMAN ANTHONY et PERRIER ERIC.

⑦3 Titulaire(s) :

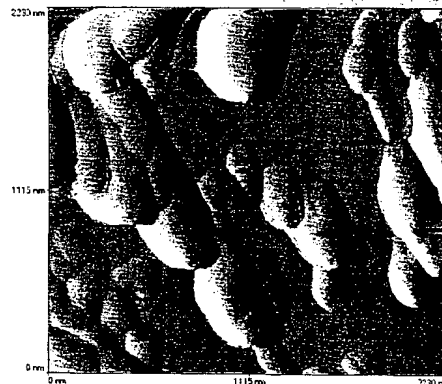
⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 CYCLODEXTRINES SUBSTITUEES PREFERENTIELLEMENT SUR LEUR FACE PRIMAIRE PAR DES
FONCTIONS ACIDE OU AMINE.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux dérivés de cyclo-
dextrines non-hydroxyalkylées.

L'invention concerne des cyclodextrines non-hy-
droxyalkylées, dont au moins une fonction alcool primaire
(CH₂OH) est substituée, la partie -OH étant remplacée par
un substituant de formule -O-CO-R ou -NR₁ R₂, dans
laquelle: R, R₁ et R₂ représentent, indépendamment, un
groupe alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préfé-
rence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement
une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbo-
ne, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou
non.

Ces cyclodextrines sont utilisées comme vecteurs d'au
moins un principe actif, notamment pour favoriser la péné-
tration tissulaire, dans une application cosmétique, ou pour
la fabrication de compositions pharmaceutiques, en particu-
lier dermopharmaceutiques.



FR 2 808 691 - A1



Arrière plan Technologique :

5

L'utilisation de cyclodextrines alpha, beta ou gamma en tant que molécules-cages capables de piéger des molécules hydrophobes est particulièrement bien décrite : piégeage de la vitamine E (brevet JP56/139409), de la vitamine D3 (JP52/130904) par exemple, mais également du menthol, de parfums, d'huiles essentielles, etc...

L'utilisation de ces cyclodextrines pose néanmoins un certain nombre de problèmes : en particulier, leur solubilité en phase aqueuse est très mauvaise (beta cyclodextrine en particulier) et leur solubilité en phase hydrophobe est quasi nulle. Face à ce problème, une première stratégie a consisté à réaliser des dérivés de ces cyclodextrines, de façon à augmenter la solubilité de ces molécules dans les phases aqueuses :

- en utilisant des dérivés méthylés, diméthylés, polyméthylés,
- en utilisant des dérivés hydroxyalkylés (EP 636634 A1),
- en utilisant des dérivés sulfates, ou phosphates,

20

ou de façon à augmenter leur solubilité dans des phases huileuses :

- en utilisant des dérivés lipophiles (US 3 565 887),
- en utilisant des dérivés lipophiles hydroxyalkylés (EP 0 773 229 A1),
- en utilisant des cyclodextrines monosubstituées exclusivement sur leur face primaire (réaction avec une fonction alcool primaire), ou des cyclodextrines totalement substituées sur leur face secondaire exclusivement (réaction avec toutes les fonctions alcools secondaires) (FR 2 681 868).

Par ailleurs, une seconde stratégie s'est peu à peu mise en place où des structures amphiphiles sont synthétisées à partir des cyclodextrines, structures qui permettent aux cyclodextrines de s'agencer en micelles ou en nanoparticules :

30

- les produits décrits dans le brevet FR 2 681 868 peuvent ainsi former des nanoparticules,
- les produits décrits dans le brevet EP 0 773 229 peuvent également former des nanoparticules,
- 5 • à partir de cyclodextrines totalement substituées sur leur face secondaire, synthétisées selon Zhang et al. (Zhang, Ling, Coleman, Parrot-Lopez, Galons, Tetrahedron Letters 32 (24) 2769-2770, 1991), il est également possible de réaliser des nanoparticules qui sont décrites dans le brevet WO 93/25194.

Les inventeurs ont découvert de façon inattendue, que contrairement à ce
10 qu'il était communément admis, il était possible de réaliser des nanoparticules à partir de cyclodextrines amphiphiles, mono- ou multi-substituées préférentiellement sur leur face primaire.

En effet, l'homme de l'art a toujours cherché à substituer la face
secondaire des cyclodextrines pour la fabrication de nanoparticules, car la
15 géométrie de cyclodextrines substituées sur la face secondaire est très favorable à la formation de formes courbes (qui permettent à ces structures de s'organiser en nanoparticules), alors que la géométrie de cyclodextrines substituées sur la face primaire est très défavorable à la formation de nanoparticules. Ainsi, les synthèses de cyclodextrines amphiphiles pour des fabrications de nanoparticules passent-
20 elles par le blocage des fonctions alcools primaires qui sont chimiquement plus réactives, ensuite l'alkylation des fonctions alcools secondaires, et le déblocage des fonctions alcools primaire dans un troisième temps (Zhang et al, 1991 mais aussi FR 2 681 868 et EP 0 773 229). Cette suite de réaction pose des problèmes de rendements et d'industrialisation de procédés qui limitent leur utilisation.
25 L'utilisation commerciale étant inexistante à l'heure actuelle.

Les inventeurs ont pu réaliser des nanoparticules à partir de cyclodextrines non-hydroxyalkylées, mono- ou multisubstituées sur leur face primaire ce qui était totalement inattendu, ce qui permet d'envisager des utilisations très vastes dans le
cadre de l'encapsulation de molécules d'intérêt cosmétique, pharmaceutique, ou
30 agro-industriel, et de la modulation de la pénétration des actifs encapsulés, au sein de tissus, au sein de cellules, etc...

Les inventeurs ont également découvert que les cyclodextrines amphiphiles de l'invention ont la capacité de promouvoir la pénétration de molécules actives d'une façon spectaculairement plus forte que d'autres vecteurs beaucoup plus
5 largement étudiés que sont les liposomes.

De ce fait, les propriétés de ciblage de ces molécules de cyclodextrines amphiphiles (sous formes de nanoparticules ou non, incluses dans des bicouches de phospholipides ou non) devenaient extrêmement intéressantes, et des modifications chimiques de ces cyclodextrines ont été réalisées pour pouvoir
10 permettre de tels ciblage.

En particulier, l'invention permet de greffer des molécules possédant des affinités sélectives, sur les cyclodextrines amphiphiles de l'invention, par l'intermédiaire d'un bras espaceur qui reste ou non présent au sein de la structure chimique de la molécule ainsi formée.

15 L'invention rend aussi possible d'obtenir des entités chimiques totalement nouvelles, qui peuvent avoir une véritable vie industrielle et économique dans des domaines aussi variés que la cosmétologie, la pharmacie, l'agro-industrie, etc.....

Ainsi, un but principal de l'invention est de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouvelles entités chimiques, qui puissent
20 être utilisées aussi bien en cosmétologie, pharmacie, agro-industrie, industrie alimentaire.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre un nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution, qui permette de fournir de nouvelles entités chimiques de cyclodextrines, capables de former des
25 nanoparticules ou micelles de très faibles dimensions, notamment des nanoparticules.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouvelles entités chimiques de cyclodextrines, dont la synthèse soit aisée avec un bon rendement de synthèse, en
30 rendant ainsi possible l'industrialisation de telles nouvelles entités chimiques.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouvelles entités chimiques de cyclodextrines capables de réaliser le piégeage ou l'encapsulation de molécules d'intérêt cosmétique, pharmaceutique, agro-industriel, de permettre la modulation
5 de la pénétration d'actifs encapsulés au sein de tissus, au sein de cellules, etc.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution qui permette de fournir de nouvelles entités chimiques de cyclodextrines ayant la capacité de promouvoir la pénétration de molécules actives d'une façon spectaculairement
10 plus forte que d'autres vecteurs beaucoup plus largement étudiés que sont les liposomes.

L'invention a encore pour but principal de résoudre les nouveaux problèmes techniques précédents en fournissant de nouvelles entités chimiques de cyclodextrines, qui permettent de greffer des molécules possédant des affinités
15 sélectives, directement ou par l'intermédiaire d'un bras espaceur restant au sein de la structure chimique de la molécule ainsi formée.

L'ensemble de ces problèmes techniques est résolu pour la première fois par la présente invention d'une manière particulièrement simple, avec d'excellents rendements, en rendant ainsi la solution de l'invention utilisable à l'échelle
20 industrielle et commerciale, dans des domaines aussi variés que la cosmétologie, la pharmacie, l'agro-industrie, l'industrie alimentaire.

Ainsi, selon un premier aspect, l'invention couvre l'utilisation de cyclodextrines non hydroxyalkylées, dont au moins une fonction alcool primaire (CH_2OH) est substituée, la partie $-\text{OH}$ étant remplacée par un substituant de
25 formule $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ou $-\text{NR}_1\text{R}_2$, dans laquelle :

R , R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse contenant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non,
30 notamment pour favoriser la pénétration tissulaire, soit pour une application cosmétique, soit pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, en

particulier dermopharmaceutiques ; à la condition que lorsque le substituant est de formule $-O-CO-R$, les cyclodextrines non hydroxyalkylées estérifiées soient utilisées comme vecteur d'au moins un principe actif.

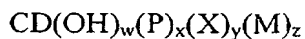
Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre encore
5 l'utilisation de cyclodextrines non hydroxyalkylées, sous forme de micelles ou de nanoparticules, dont au moins une fonction alcool primaire (CH_2OH) est substituée, la partie $-OH$ étant remplacée par un substituant de formule $-O-CO-R$ ou $-NR_1R_2$,

dans laquelle :

10 R , R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non, notamment pour favoriser la pénétration tissulaire, soit pour une application
15 cosmétique, soit pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, en particulier dermopharmaceutiques, de préférence comme vecteur d'au moins un principe actif.

On notera que les cyclodextrines présentent des fonctions alcools primaires sur leur face primaire définie par la petite base de leur forme en trapèze,
20 et des fonctions alcools secondaires sur leur face secondaire définie par la grande base dudit trapèze (schéma structural classique de la cyclodextrine). L'invention réalise préférentiellement une substitution sur les fonctions alcools primaires de la face primaire des cyclodextrines. L'homme de l'art sait par ailleurs que chaque unité glucose des cyclodextrines comprend deux alcools secondaires et un alcool
25 primaire.

Avantageusement, la cyclodextrine substituée présente la formule chimique suivante :



dans laquelle :

30 - CD représente une structure de base de cyclodextrine non hydroxyalkylée sans ses groupes hydroxyles, en particulier l' α , β ou γ -cyclodextrine,

- OH représente les groupes hydroxyles libres de la cyclodextrine,
- x et z représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier compris entre 0 et 17, ou entre 0 et 20, ou entre 0 et 23, lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- 5 - y représente un nombre entier entre 1 et 18, ou entre 1 et 21, ou entre 1 et 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- w représente un nombre entier tel que la somme ($w + x + y + z$) est égale à 18, 21 ou 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- X représente un substituant de formule $-O-C(=O)-R$ ou $-N(R_1R_2)$ définis ci-après, remplaçant la partie -OH d'au moins une fonction alcool primaire et éventuellement d'au moins une fonction alcool secondaire,
- 10 - P représente un radical substituant d'un groupe hydroxyle primaire ou secondaire, en particulier un substituant sulfate, phosphate, méthyle, ose ou oside.
- lorsque au moins un X représente $-NR_1R_2$, $-NR_1R_2$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire et éventuellement d'au moins un groupe
- 15 hydroxyle secondaire, ou des deux, attaché au squelette cyclodextrine, dans lequel R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de
- 20 carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence lorsque X représente $-NR_1R_2$, de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des cyclodextrines sont substituées par le groupe amino $-NR_1R_2$,
- lorsque au moins un X représente $-O-C(=O)-R$, $-O-C(=O)-R$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire, et éventuellement d'au
- 25 moins un groupe hydroxyle secondaire, ou des deux, rattaché au squelette cyclodextrine, dans lequel R représente un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence
- 30 lorsque X représente $-O-COR$, de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des cyclodextrines sont substituées par le groupe ester $-O-COR$.

- (X)_y peut représenter des mélanges de groupes -NR₁R₂ ou -OCOR substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle alcool secondaire, ou des deux.
- M est un substituant d'au moins une fonction alcool primaire ou secondaire ou
5 les deux de la cyclodextrine, M est un groupe fonctionnel G₁ ou un radical spécifique G₂, soit substituant directement une fonction alcool primaire ou secondaire de la cyclodextrine, soit substituant indirectement ladite fonction alcool primaire ou secondaire par l'intermédiaire d'un bras espaceur W, dans lesquels :
 - 10 - W est un bras espaceur ayant de 1 à 20 atomes de carbone, incluant les groupes choisis parmi les fonctions suivantes et leurs dérivés : acide, acide sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés
15 soufrés,
 - G₁ représente au moins une fonction suivante et ses dérivés : acide, acide sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques,
20 dérivés soufrés, et
 - G₂ représente au moins l'un des composés suivants ou ses dérivés choisis parmi le groupe consistant d'un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, une lectine, un acide aminé, un peptide, une protéine, un anticorps, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un
25 polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine, la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, une substance
30 cosmétiquement, dermatopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou
alimentairement active.

Dans la présente description et les revendications l'expression :

- "un substituant d'au moins une fonction alcool primaire ou secondaire" signifie en pratique la substitution soit d'un groupe hydroxyle primaire porté par une fonction alcool primaire $-\text{CH}_2\text{OH}$, soit d'un groupe hydroxyle
5 secondaire porté par la fonction alcool secondaire $-\text{CHOH}$, comme cela est bien compréhensible pour un homme de l'art,

- "au moins une fonction hydroxyle primaire ou secondaire" signifie une fonction hydroxyle primaire ou secondaire présente respectivement dans une fonction alcool primaire $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou secondaire $-\text{CHOH}$ attaché au squelette de la
10 cyclodextrine.

Selon un mode de réalisation particulier, la cyclodextrine précitée est une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes grasses lauriques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 2 ou 3 chaînes lauriques, ou 7, 8 ou 9 chaînes lauriques.

15 Selon un mode de réalisation particulier, le dérivé de cyclodextrine précité est une cyclodextrine substituée par au moins un substituant hexanoyle sur au moins une fonction hydroxyle primaire, autrement dit une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes grasses hexanoïques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 6 à 10 chaînes
20 hexanoïques, principalement 7, 8 et 9 chaînes d'acide hexanoïque.

Selon un autre mode de réalisation particulier, il s'agit d'une cyclodextrine substituée dont au moins une fonction hydroxyle primaire est substituée par au moins un groupe N,N-dipentylamine.

25 Selon encore un autre mode de réalisation particulier de l'invention, le dérivé de cyclodextrine est en outre substitué par au moins un substituant choisi parmi le groupe consistant de 4-nitrophenylformate ; éthyloxalique ; chloroacétyle ; succinique ; oxalique ; sulfonique ; N-(2-aminoéthyl) lactonamide.

Selon encore un autre mode de réalisation particulier, le dérivé de cyclodextrine est une β -cyclodextrine, en particulier une heptakis (6-deoxy-6-
30 (N,N-dipentylamino))- β -cyclodextrine.

Selon encore une variante de réalisation avantageuse, le dérivé de cyclodextrine précité comprend au moins une fonction hydroxyle primaire ou secondaire substituée par un groupe fonctionnel G_1 ou un radical G_2 précité choisi

parmi les composés ou fonctions suivants ou leurs dérivés choisis parmi les groupes consistant acide, acide sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés, un sucre, un oligosaccharide, un polysaccharide, un aminoacide, un peptide, une protéine, un nucléotide, un oligonucléotide, un nucléoside, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stéroïde, une vitamine ou une autre substance active.

10 Selon encore un mode de réalisation particulièrement avantageux, la cavité de la cyclodextrine substituée comprend une substance active notamment cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires acceptable, encapsulée dans celle-ci et/ou liée de façon covalente avec celle-ci.

15 Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, la substance active est choisie parmi le groupe consistant d'au moins un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, un acide aminé, un peptide, une protéine, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine, la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, un excipient cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou
25 alimentaires acceptable.

 Selon encore un autre mode de réalisation particulier de l'invention, la cyclodextrine précitée comporte au moins un deuxième greffage, selon lequel le groupement fonctionnel G₁ précité ou le radical G₂ précité, substituant directement ou substituant indirectement la fonction alcool primaire ou secondaire, est
30 différent de celui éventuellement utilisé pour le premier greffage.

 Des exemples particuliers d'au moins un deuxième greffage sont un deuxième greffage sur au moins une fonction alcool de la face primaire de la

molécule de cyclodextrine et/ou sur au moins une fonction alcool de la face secondaire de la molécule de cyclodextrine, choisi parmi le groupe consistant de :

- un ou plusieurs groupements 4-nitrophenylformate ;
- un ou plusieurs groupements d'éthyloxaliques ;
- 5 - un ou plusieurs groupements chloroacétyles ;
- un ou plusieurs groupements acides succiniques ;
- un ou plusieurs groupements d'acide oxalique ;
- un ou plusieurs groupements d'acide sulfonique ;
- un ou plusieurs groupements éthylène diamine ;
- 10 - un ou plusieurs groupements lactone, en particulier N-(2-aminoéthyl) lactonamide.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre encore des micelles ou nanoparticules à base de dérivés de cyclodextrines, caractérisées en ce qu'elles sont préparées à partir du dérivé de cyclodextrine non-hydroxyalkylée, tel
15 que précédemment défini ou tel que résultant de la description suivante comprenant les exemples, complétés par les figures, qui font partie intégrante de la présente invention, dans leur généralité.

Des caractéristiques avantageuses des micelles ou nanoparticules sont énoncées dans les sous-revendications, qui sont incorporées dans la description
20 par référence.

Selon un quatrième aspect, la présente invention couvre encore une composition choisie parmi le groupe consistant en une composition cosmétique, dermopharmaceutique, pharmaceutique ou agro-alimentaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une cyclodextrine, en particulier sous forme de
25 micelles ou de nanoparticules, telle que précédemment définie ou telle que résultant de la description suivante prise dans son ensemble et comprenant les exemples complétés par les figures, en combinaison avec un excipient, véhicule ou support cosmétiquement, dermo-pharmaceutiquement, pharmaceutiquement acceptable ou acceptable dans l'alimentation, cet excipient étant en particulier
30 composé de phospholipides par exemple la lécithine, d'agents tensio-actifs, de lipides cationiques.

L'invention couvre selon un cinquième aspect encore une composition choisie parmi le groupe consistant en une composition cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique ou agro-alimentaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une micelle ou nanoparticule telle que précédemment définie
5 ou telle que résultant de la description suivante comprenant les exemples complétés avec les figures, en combinaison avec un excipient, véhicule ou support cosmétiquement, dermo-pharmaceutiquement, pharmaceutiquement acceptable, ou acceptable dans l'alimentation, cet excipient étant en particulier composé de phospholides, par exemple la lécithine d'agents tensio-actifs, de lipides
10 cationiques.

Des caractéristiques avantageuses de ces compositions sont également exposées dans les sous-revendications de composition, qui sont incorporées dans la description complètement par référence.

La présente invention couvre encore, selon un sixième aspect, les
15 dérivés de cyclodextrines, précités qui apparaissent être nouveaux par rapport à un état de la technique quelconque. En particulier, les dérivés de cyclodextrines, pour lesquels :

- soit au moins un X représente $-N(R_1R_2)$ d'un alcool primaire,
 - soit au moins un X représente $-N(R_1R_2)$ combiné à au moins un $-O-C(=O)-R$,
 - 20 - soit au moins un X représente $-O-C(=O)-R$ avec au moins un radical P et/ou au moins un radical M substituant d'au moins un alcool primaire et/ou un alcool secondaire,
- sont nouveaux et sont revendiqués en tant que tels.

Un groupe préféré de dérivés nouveaux de cyclodextrines sont les
25 dérivés de cyclodextrines dans lesquels au moins un substituant P ou M est présent.

Des dérivés encore préférés sont ceux pour lesquels, en plus de la fonction hydroxyle primaire substituée comme définie dans la présente description et les revendications, au moins une fonction hydroxyle secondaire est substituée
30 par au moins un substituant P ou M tel que défini dans la présente description et les revendications.

Les dérivés de cyclodextrines, dans lesquels la cavité de la cyclodextrine substituée comprend une substance active, notamment cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement ou
5 alimentairement acceptable, encapsulée dans celle-ci et/ou liée de façon covalente avec celle-ci, constituent encore des dérivés de cyclodextrines nouveaux revendiqués en tant que tels. Des exemples de substances actives telles que définies dans la présente description et les revendications sont aussi revendiqués comme faisant partie intégrante de la présente invention.

Selon un septième aspect, la présente invention couvre encore un
10 procédé de fabrication des nouveaux dérivés de cyclodextrines, précités caractérisé en ce qu'il comprend, de préférence de manière successive, les étapes de synthèse suivantes :

a) tout d'abord, la substitution d'au moins une fonction hydroxyle primaire d'une cyclodextrine par une molécule chimique capable de fournir un
15 substituant de formule $-O-C(=O)-R$ ou $-NR_1R_2$, ayant les significations définies dans la présente description et les revendications ;

b) éventuellement la substitution d'au moins une fonction hydroxyle primaire ou secondaire ou les deux, par un radical M ou P tel que défini dans la présente description et les revendications.

20 Selon un mode de réalisation avantageux de ce procédé, lorsque un radical substituant P est présent, on réalise alors la substitution d'au moins un groupe hydroxyle primaire ou secondaire en particulier par un substituant sulfate, phosphate, méthyle, ose ou oside.

Dans le cadre de l'invention, par ose ou oside, on entend toute la
25 famille des oses ou osides, bien connue à l'homme de l'art, en particulier les sucres, les oligosaccharides, les polysaccharides, les nucléotides, les nucléosides, les oligonucléotides, les oligonucléosides.

Les conditions réactionnelles sont bien connues à l'homme de l'art.

Par exemple, pour préparer des dérivés de cyclodextrines ayant des
30 fonctions alcools primaires estérifiées, on pourra se reporter aux conditions réactionnelles du brevet US 3 565 887.

On pourra aussi utiliser les conditions réactionnelles définies pour la substitution des cyclodextrines dans le cadre du document FR 2 680 868, ou EP- 0 773 229, ou encore WO 93/25194.

D'autre part, les conditions réactionnelles résultent aussi des exemples
5 de fabrication de la description suivante.

La présente invention couvre, encore selon un huitième aspect, un procédé de fabrication de micelles ou de nanoparticules comprenant des dérivés de cyclodextrines selon la présente invention, tels que précédemment définis ou tels que résultant de la description suivante incorporant les exemples, complétés par
10 les figures, caractérisé en ce qu'il comprend une phase organique dans laquelle les cyclodextrines substituées ont été introduites et une phase principalement aqueuse. Ces 2 phases sont mélangées selon des paramètres de débit, d'agitation et de température contrôlés. L'agitation peut se faire soit mécaniquement soit soniquement.

Selon un neuvième aspect, la présente invention couvre encore un
15 procédé de soin cosmétique, caractérisé en ce que l'on applique topiquement sur une zone du corps d'une personne en ayant besoin, une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un dérivé de cyclodextrine, tel que précédemment défini dans le cadre de l'un quelconque des aspects, ou tel que résultant de la description
20 suivante faite notamment en référence aux exemples de réalisation, éventuellement dans un excipient cosmétiquement acceptable.

Dans le cadre de ce soin cosmétique, les dérivés de cyclodextrines permettent de favoriser la pénétration cutanée, notamment de manière inattendue, de manière améliorée par rapport aux liposomes.

L'invention couvre encore selon un dixième aspect, un procédé de
25 traitement thérapeutique, caractérisé en ce qu'on administre à un patient en ayant besoin, une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un dérivé de cyclodextrine, tel que défini selon la présente invention, selon l'un quelconque de ses aspects, éventuellement dans un excipient pharmaceutiquement acceptable.
30 Dans le cadre de ce traitement thérapeutique, il est bien compréhensible que les cyclodextrines selon l'invention permettent d'améliorer la biodisponibilité des

substances pharmaceutiquement actives que lesdites cyclodextrines substituées encapsulent ou contiennent de manière covalente.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence aux exemples ci-après, d'une part de synthèse d'une nouvelle entité chimique de cyclodextrine de la partie I, ainsi qu'aux exemples de formation de nanoparticules de la partie II, ainsi qu'aux tests d'activités, donnés simples à titre d'illustration, que ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention.

10 Dans les figures :

- la figure 1 représente une photo prise par microscopie à force atomique de nanoparticules formées à partir de la nouvelle molécule de cyclodextrine obtenue à l'exemple 2a, à savoir un mélange de β -cyclodextrines substituées par 6 à 10 chaînes d'acide gras, principalement 7, 8 et 9 chaînes d'acide laurique ;

- la figure 2 représente une vue similaire à la figure 1 des nanoparticules obtenues à partir du composé de l'exemple 4, à savoir d'heptakis(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrine substituée par plusieurs groupements dérivés de N,N-dipentylamine ;

20 - la figure 3 représente une vue dite tridimensionnelle par microscopie à force atomique de nanoparticules dans un gel de carbomer après 18 jours à 23°C, ces nanoparticules étant obtenues à partir de la nouvelle entité chimique de cyclodextrine obtenue à de l'exemple 24, à savoir la (lauroate)_y- β -cyclodextrine [$y = 8$ en moyenne avec $y = 6$ à 10].

25 Dans les exemples, la température est donnée en degré C et la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire.

Généralités pour tous les exemples : La β -cyclodextrine commerciale est recristallisée à partir de l'eau et séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 2 jours à 120 °C ou lyophilisée. Les solvants utilisés sont de type pyridine, par exemple la pyridine, de type formamide, par exemple le DMF, de type sulfoxyde, par

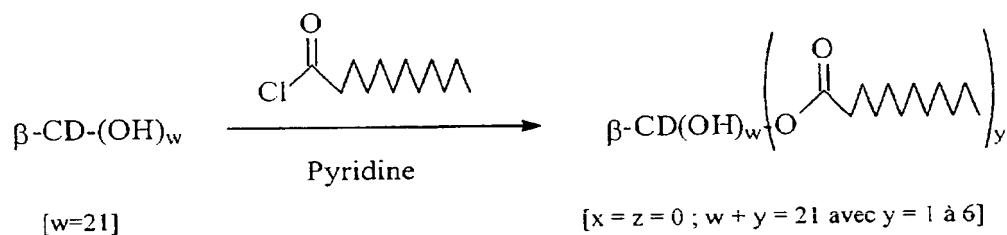
exemple le DMSO et de type furane, par exemple le THF. Ces solvants sont séchés sous CaH_2 et redistillés avant utilisation. Les greffages de chaînes grasses se font avec des réactifs de type ester activé, par exemple les chlorures d'acide, les anhydrides d'acide, et en particulier les chlorures d'acide. Les agents de couplage sont de type diimide, par exemple l'EDCI. Les solvants utilisés pour la formation de nanoparticules, de micelles, de liposomes sont de types organiques, par exemple l'acétone et le THF.

Partie I - Synthèse des nouvelles entités de cyclodextrines selon l'invention

10

Exemple 1 - (lauroate)_y-β-cyclodextrine

[y = 3 en moyenne avec y = 1 à 6]



15

Sous azote, la β-cyclodextrine anhydre (42,23 g, 1 eq.) est dissoute dans la pyridine fraîchement distillée (750 ml, 23 °C). Le chlorure d'acide laurique (34,5 ml, 4 eq.) est ajouté goutte à goutte à température ambiante puis la réaction est laissée sous agitation 24 heures. La solution est versée dans de l'eau (500 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré puis lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (65 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

20

Le produit obtenu est un mélange de β-cyclodextrine substituée par 1 à 6 chaînes d'acide gras, principalement 2 et 3 chaînes d'acide laurique. C'est pourquoi dans cet exemple y est égale en moyenne à 3 mais peut varier de 1 à 6.

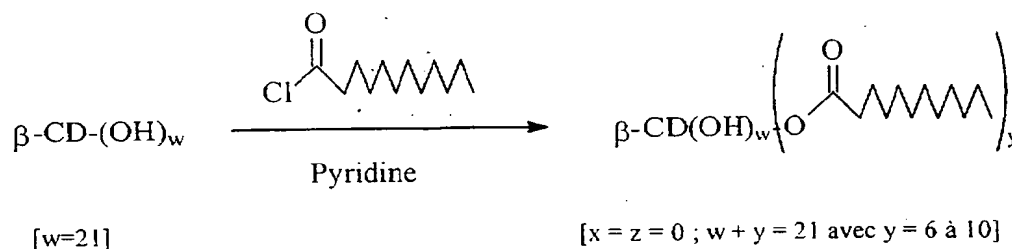
25

Exemple 2 - (lauroate)_y-β-cyclodextrine

2.a: (lauroate)_y-β-cyclodextrine

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10]

5



10 Sous azote, la β-cyclodextrine anhydre (50,12 g, 1 eq.) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (750 ml, 23 °C). Le chlorure d'acide laurique (93,78 ml, 9eq.) est ajouté goutte à goutte à température ambiante puis la réaction est laissée sous agitation 24 heures. La solution est versée dans de l'eau (500 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl. Le précipité obtenu (113 g) est filtré

15 puis séché sous vide (10⁻² Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

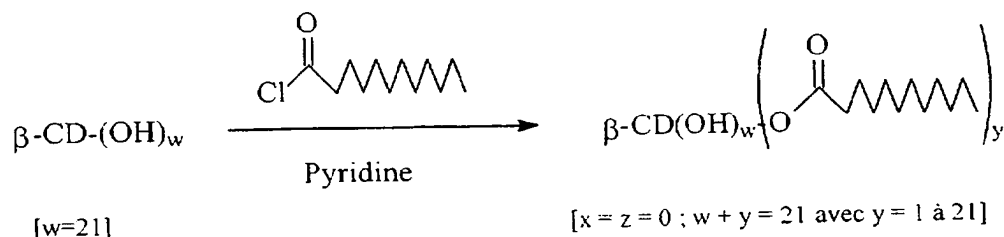
 Le produit obtenu est un mélange de β-cyclodextrine substituée par 6 à 10 chaînes d'acide gras, principalement 7, 8 et 9 chaînes d'acide laurique. Une chromatographie sur colonne de silice permet de séparer les différents composés.

20 La substitution des alcools primaires est mise en évidence par RMN ¹H sur un composé à 7 chaînes d'acide laurique. Le pic de l'alcool primaire OH-6 (δ = 4,47 ppm, DMSO-d⁶) disparaît, l'alcool étant substitué par un ester. Les alcools secondaires (δ = 5,73 ppm (OH-2) et δ = 5,67 ppm (OH-3), DMSO-d⁶) restent inchangés, le greffage sur la face secondaire se faisant peu ou pas. Les

25 deux hydrogènes H-6 du carbone C-6 portant l'alcool primaire OH-6 (δ = 3,65 ppm, DMSO-d⁶) se déplacent sous l'effet du greffage (δ = 4,29-4,21 ppm, DMSO-d⁶).

2.b: (lauroate)_y-β-cyclodextrine

[y = 1 à 21]



5

Le procédé décrit dans l'exemple 2.a est réalisé avec les modifications suivantes : le chlorure d'acide laurique est ajouté avec un nombre d'équivalents variant de 1 à 25, excepté entre 4 et 9 décrit dans les exemples 1 et 2a, pour 1 équivalent de β-cyclodextrine. Les produits obtenus sont un mélange de β-cyclodextrine substituée par 1 à 21 chaînes d'acide laurique suivant le nombre d'équivalent de chlorure d'acide utilisé.

10

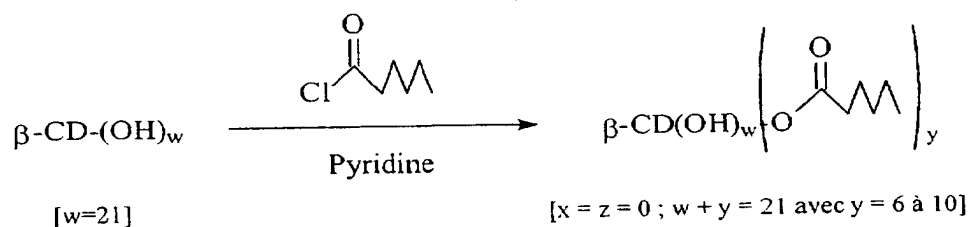
Exemple 3 - (alkyloate)_y-β-cyclodextrine

[y = 1 à 21]

15

3.a : (hexanoate)_y-β-cyclodextrine

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10]



20

Sous azote, la β-cyclodextrine anhydre (1,71 g, 1 eq.) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (70 ml, 23 °C). Le chlorure d'acide hexanoïque (1,97 ml, 9eq.) est ajouté goutte à goutte à température ambiante puis la réaction est laissée sous agitation 24 heures. La solution est versée dans de l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré puis lavé

25

avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (2,1 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

Le produit obtenu est un mélange de β -cyclodextrine substituée par 6 à 10 chaînes d'acide gras, principalement 7, 8 et 9 chaînes d'acide hexanoïque.

5

3.b : Modification de la longueur de chaînes.

La préparation est réalisée telle que décrite à l'exemple 3.a mais en présence d'un chlorure d'acide butyrique (C4), d'un chlorure d'acide caprylique (C8), d'un chlorure d'acide caprique (C10), d'un chlorure d'acide myristique (C14), d'un chlorure d'acide palmitique (C16), d'un chlorure d'acide stéarique (C18) et d'un chlorure d'acide arachidique (C20).

10

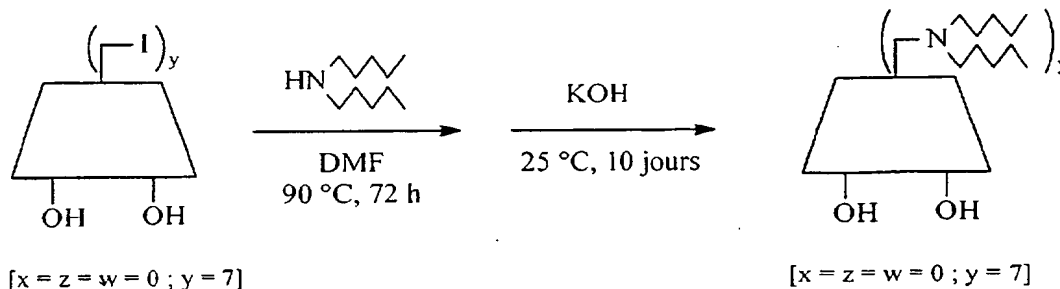
3.c : Modification du nombre d'équivalent de chlorure d'acide ajouté

Le procédé décrit dans les exemples 3.a et 3.b sont réalisés avec les modifications suivantes : le chlorure d'acide est ajouté avec un nombre d'équivalents variant de 1 à 25, pour 1 équivalent de β -cyclodextrine. Les produits obtenus sont un mélange de β -cyclodextrine substituée par 1 à 21 chaînes d'acide gras suivant le nombre d'équivalent de chlorure d'acide utilisé.

15

Exemple 4 - Heptakis(6-deoxy-6-N,N-dipentylamino)- β -cyclodextrine

20



25

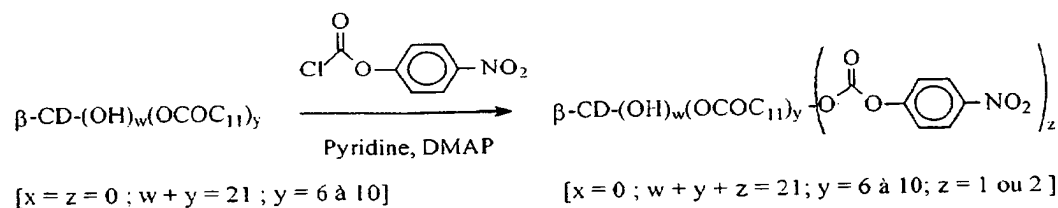
L'heptakis(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrine (Gadelle A et Defaye J, *Angew. Chem.* **103**, 94 (1991) ; H. H. Baer et al. dans *Carbohydr. Res.* **228**, 307

(1992) anhydre (20 g, 1 eq.) est mis en suspension dans le N,N-dipentylamine (150,33 ml, 70 eq.) sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité à 90 °C pendant 15 minutes puis 100 ml de DMF anhydre sont ajoutés lentement à 90 °C jusqu'à solubilisation du produit. La solution est agitée 72 heures à 90 °C. Une solution aqueuse de KOH (30 ml, 30 eq.) est ajoutée toutes les 24 heures pendant 10 jours. La solution est refroidie à température ambiante. De l'eau (400 ml) puis de l'acétone et une solution aqueuse de KOH (4 ml) sont ajoutés. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétone (7400 ml). La pâte obtenue est solubilisée dans du DMF (50 ml, 60 °C) et précipitée par addition d'eau (200 ml), acétone (400 ml) et solution aqueuse de KOH (2 ml). La poudre blanche est filtrée et lavée avec de l'acétone (200 ml) puis séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C (12,2 g). Les cyclodextrines présentent les fonctions amines sur leur face primaire définie par la petite base de leur forme en trapèze, et des fonctions alcools secondaires sur leur face secondaire définie par la grande base dudit trapèze.

Exemple 5 - (lauroate)_y-(4-nitrophenylformate)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel nitro (G₁) :



Le composé obtenu selon l'exemple 2.a (1 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (20 ml, 23 °C). Le 4-nitrophénylchloroformate (0,79 g, 10 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0,48g , 10 eq.) et le mélange est agité à 23 °C pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH = 2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré

et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (2,73 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

Un à deux groupements 4-nitrophenylformate sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

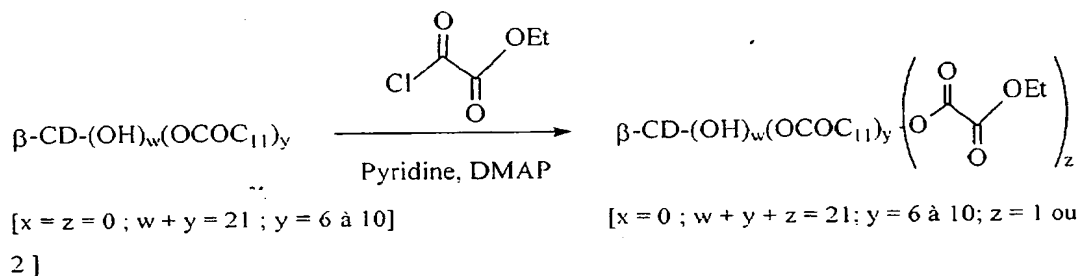
5

Exemple 6 - (lauroate)_y-(éthvloxoate)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z=1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel ester (G₁) :

10



15

Le composé obtenu selon l'exemple 2a (1 g, l'eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (20 ml, 23 °C). Le chlorure d'éthyle oxalique (442 µl, 10 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0,48 g, 10 eq.) et le mélange est agité à 23 °C pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre jaune (1,25 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

20

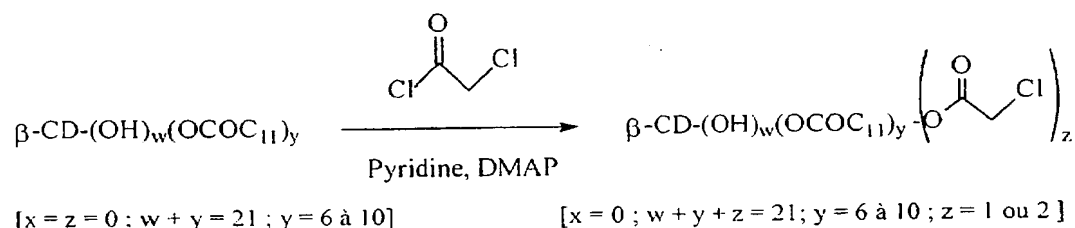
Un à quatre groupements d'éthyle oxalique sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

25

Exemple 7 - (lauroate)_y-(chloroéthanoate)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel halogénure (G₁) :



5

Le composé obtenu selon l'exemple 2a (1 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (20 ml, 23 °C). Le chlorure de chloroacétyle (316 µl, 10 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0,48g, 10 eq.) et le mélange est agité à 23 °C pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2) puis recueilli dans l'acétone à chaud. Après évaporation, la pâte rouge (0,75 g) obtenue est séchée sous vide (10⁻² Torr) pendant 5 heures à 60 °C. Un à deux groupements chloroacétyle sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

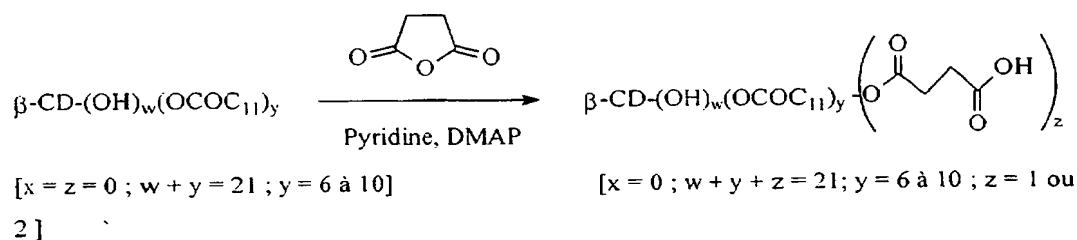
15

Exemple 8 - (lauroate)_y-(butanedioïque monoester)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel acide (G₁) :

20



25

Le composé obtenu selon l'exemple 2a (4 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (20 ml, 23 °C). L'anhydride succinique (0,34 g, 2 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0,41g, 2 eq.) et le mélange est agité à 23 °C

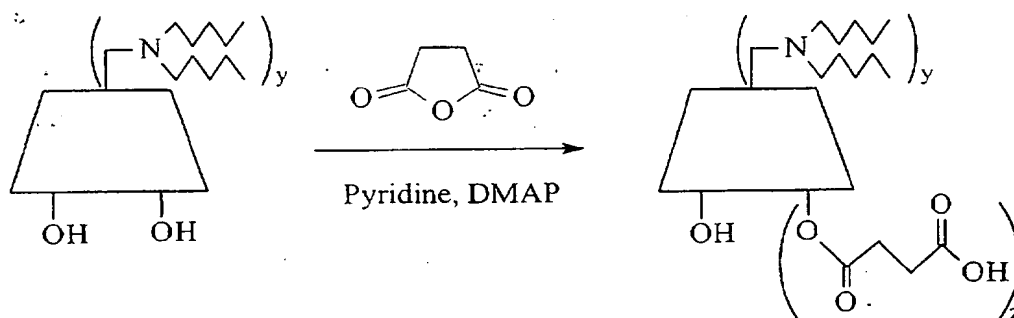
pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (3,85 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

- 5 Un à deux groupements acides sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

Exemple 9 - Heptakis(6-deoxy-6-N,N-dipentylamino)-(butanedioïque monoester)_z-β-cyclodextrine

10 [z=1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel acide (G1)



15

[x = z = w = 0 ; y = 7]

[x = w = 0 ; y = 7 ; z = 1]

- 20 Le composé obtenu selon l'exemple 4 (1 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (100 ml, 23 °C). L'anhydride succinique (0,057 g, 1.2 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0.58g, 10 eq.) et le mélange est agité à 23 °C pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré et lavé
- 25 avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (0.75 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

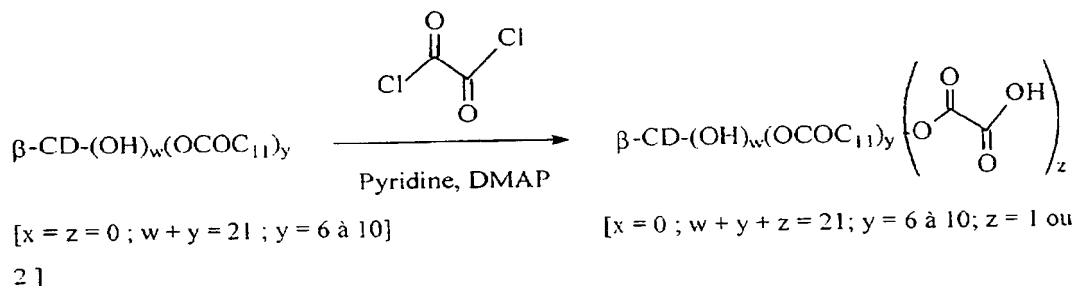
Un groupement succinique est greffé sur le composé obtenu selon l'exemple 4.

Exemple 10 - (lauroate)_y-(oxalique monoester)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel acide (G₁) :

5



10

Le composé obtenu selon l'exemple 2a (1 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la pyridine anhydre (20 ml, 23 °C). Le chlorure d'oxalique (344 µl, 10 eq.) est ajouté lentement avec le DMAP (0,48 g, 10 eq.) et le mélange est agité à 23 °C pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans l'eau (100 ml, pH=2). Le pH est maintenu à 2 avec HCl et le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre jaune (1,25 g) est séchée sous vide (10⁻² Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

15

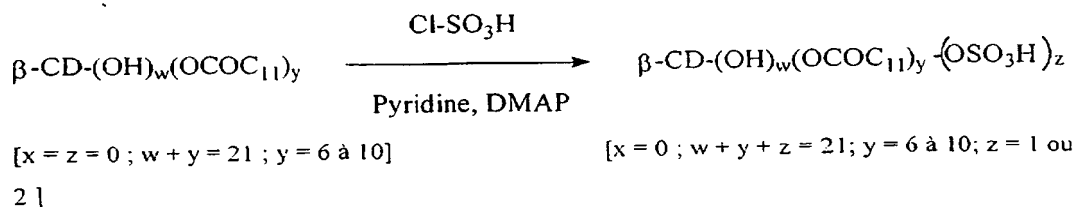
Un à deux groupements acides sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

Exemple 11 - (lauroate)_y-(sulfo)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1 ou 2]

Deuxième greffage de groupement fonctionnel acide sulfonique (G₁) :

25



Un à deux groupements sulfonique sont greffés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

Exemple 12 - (lauroate)_y-(oxaloate de N-(2-aminoéthyl)amide)_z-β-cyclodextrine.

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z=1]

$$\beta\text{-CD}-(\text{OH})_w(\text{OCOC}_{11})_y \xrightarrow[\text{2) } \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2]{\text{1) } \text{ClCOCOC l, Pyridine, DMAP}} \beta\text{-CD}-(\text{OH})_w(\text{OCOC}_{11})_y \left(\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2 \right)_z$$
$$[x = z = 0 ; w + y = 21 ; y = 6 \text{ à } 10]$$
$$[x = 0 ; w + y + z = 21; y = 6 \text{ à } 10; z = 1]$$

Un groupement éthylène diamine est greffé sur le composé obtenu selon l'exemple 2a.

5

cyclodextrine. (troisième greffage)

[y = 8 en moyenne avec y = 6 à 10 ; z = 1]

$$\beta\text{-CD}-(\text{OH})_w(\text{OCOC}_{11})_y \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right)_z$$

↓

$$\beta\text{-CD}-(\text{OH})_w(\text{OCOC}_{11})_y \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{HO-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-O-}\beta\text{-D-glucopyranosyl-OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right)_z$$

$[x = z = 0; w + y = 21; y = 7 \text{ à } 9]$

$[x = 0; w + y + z = 21; y = 7 \text{ à } 9; z = 1]$

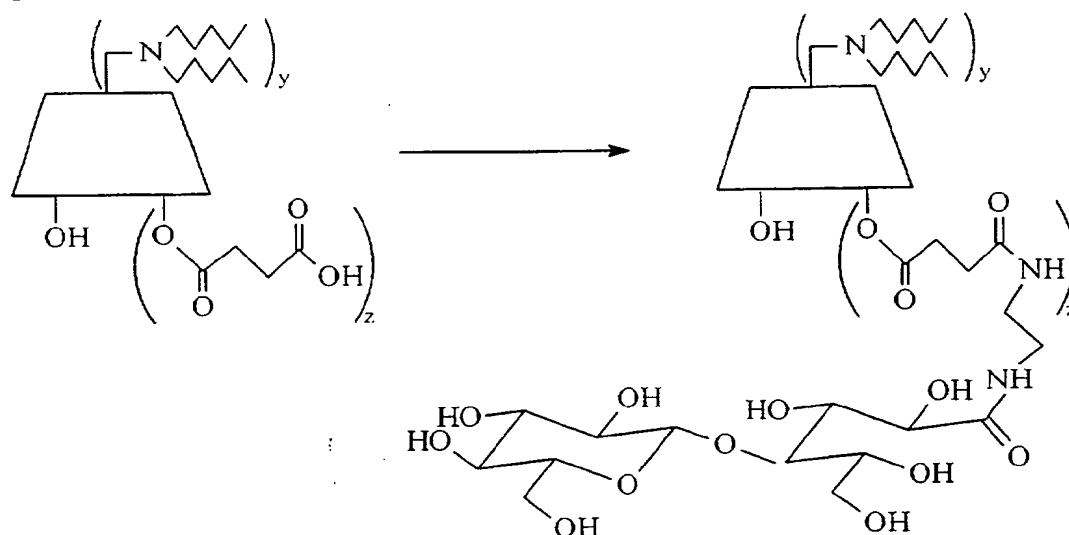
1

La réaction est versée dans l'eau (100 ml, pH=7). Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (0,1 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C.

On obtient un groupement lactonamide greffé sur le composé obtenu selon l'exemple 8.

Exemple 14 - Heptakis(6-deoxy-6- N,Ndipentylamino)-(succinamido de (N-(2-aminoéthyl) lactonamide)_z-β-cyclodextrine (troisième greffage)

[z = 1]



[x = w = 0 ; y = 7 ; z = 1]

Le composé obtenu selon l'exemple 9 (0.75 g, 1 eq.) est séché et dissous dans la DMSO anhydre (80 ml, 23 °C). Le N-(2-aminoéthyl)lactonamide (1.36 g, 10 eq.) est ajouté lentement et le mélange est agité à 60 °C pendant 72 heures en présence d'EDCI (0,65g, 10 eq.).

La réaction est versée dans l'eau (100 ml, pH=7). Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau (500 ml, pH=2). La poudre blanche (0,5 g) est séchée sous vide (10^{-2} Torr) pendant 5 heures à 60 °C

On obtient un groupement lactonamide greffé sur le composé obtenu selon l'exemple 8.

PARTIE II - FORMATION DE NANOPARTICULES

Exemple 15 :

5 15a : Formation des nanoparticules à partir du composé obtenu selon l'exemple 2a

Sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon l'exemple 2a, sont dissous dans l'acétone (150 ml). Puis la solution est ajoutée à débit constant (1 ml/s) à de l'eau distillée (450 ml) sous agitation pour former une
10 solution laiteuse. L'acétone est ensuite évaporée à l'évaporateur rotatif à 25°C et de l'eau est rajoutée à la solution obtenue afin de conserver une concentration de 0,5 mg/ml.

La taille moyenne des nanoparticules est mesurée par diffusion de la lumière. Les analyses ont été faites sur un spectromètre 4700C construit autour
15 d'instruments Malvern (Malvern, U.K.) avec un laser de 40 mW de marque Siemens.

Un millilitre de la solution aqueuse de nanoparticules à 0,5 mg/ml est déposé dans un tube et l'ensemble est placé dans la cuve de l'appareil. La température est fixée à 25 °C. L'angle du photomultiplicateur est fixé à la valeur
20 standard de 90°, ce qui permet l'étude de l'ensemble des tailles de particules tout en se focalisant plus sur les tailles de l'ordre de 100 à 600 nm. L'analyse se fait en mode Automatique.

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par diffusion de la lumière est de 212 nm \pm 5 nm.

25 La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C par observation visuelle, mesure de la taille par diffusion de la lumière et observation par microscopie à force atomique :

Le support est composé d'une rondelle d'acier de 17 mm de diamètre sur laquelle est fixée, par un ruban adhésif, une plaque de mica Muscovite de
30 1 cm². Le mica étant constitué de plusieurs couches, une couche est enlevée afin d'obtenir un support très plat avec un minimum de défauts. Cinq μ l. de la solution

de nanoparticules à 0,5 mg/ml sont déposés sur le mica et placés dans une étuve à 40°C pendant 10 minutes afin d'évaporer l'eau. Cette étape est répétée afin de déposer au total 20 µl. Enfin, le dépôt est placé dans un dessiccateur pendant 24 h afin de le sécher.

5 Les nanoparticules sont visualisées en mode Contact et Non-Contact. Dans le cas de nanoparticules dans des gels supports, le mode utilisé est le Contact.

Le cantilever utilisé est de type LRF résonnant à une fréquence 150 kHz en mode Non-contact. Le Scan Rate est fixé à 1,5 Hz en mode Contact et 0,5
10 Hz en mode Non-Contact.

Les résultats, objets de la figure 1 annexée, ont montré que les nanoparticules sont parfaitement stables sur une période d'étude d'au moins 20 mois aux 3 températures étudiées.

15 **15.b : Formation de nanoparticules à partir des composés obtenus selon les exemples 1 à 3 et 5 à 13.**

Les nanoparticules sont réalisées selon le protocole obtenu à l'exemple 15a à partir des composés obtenus aux exemples 1 à 3 et 5 à 13. Elles sont parfaitement stables sur une période d'étude d'au moins 20 mois aux 3
20 températures étudiées.

15.c : Sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon les exemples 1 à 3 et 5 à 13 sont dissous dans l'acétone (150 ml). Puis la solution est ajoutée à débit constant (1 ml/s) à de l'eau distillée (450 ml) sous agitation
25 pour former une solution laiteuse. L'acétone est ensuite évaporée à l'évaporateur rotatif à 25°C et de l'eau est rajoutée à la solution obtenue afin de conserver une concentration de 0.5 mg/ml. 3 g de phospholipides de soja (phosphatidylcholine, pureté 90%) sont alors ajoutés à la solution. Après dissolution complète (5 heures à température ambiante environ) sous agitation magnétique modérée, des
30 liposomes sont formés en soumettant la solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min) pendant 30 minutes environ.

L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet d'identifier des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est excellente.

5

Exemple 16 :

Formation des nanoparticules à partir des composés obtenu selon l'exemple 4 et 14.

16.a :

10 Sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon l'exemple 4, est dissous dans le THF (12 ml). Puis la solution est ajoutée à débit constant (1 ml/s) à de l'eau distillée (588 ml) sous agitation pour former une solution laiteuse. Le THF est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif à 25°C et de l'eau est rajoutée à la solution obtenue afin de conserver une concentration de
15 0.5 mg/ml.

L'analyse par diffusion de la lumière permet d'identifier deux populations de tailles différentes : l'une à 154 nm \pm 20 nm et l'autre à 523 nm \pm 100 nm.

20 La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C par observation visuelle, mesure de la taille par diffusion de la lumière et observation par microscopie à force atomique (figure 2 annexée). Les résultats ont montré que les nanoparticules sont stables sur une période de 25 jours à 3 °C, 200 jours à 23 °C et 250 jours à 40 °C.

25 **16.b : Formation de nanoparticules à partir des composés obtenus selon l'exemple 14.**

Les nanoparticules sont réalisées selon le protocole obtenu à l'exemple 16a à partir du composé obtenu à l'exemple 14. les nanoparticules sont stables sur une période de 25 jours à 3 °C, 200 jours à 23 °C et 250 jours à 40 °C.

30

16.c : Sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon les exemples 4 ou 14, est dissous dans le THF (12 ml). Puis la solution est ajoutée à débit constant (1 ml/s) à de l'eau distillée (588 ml) sous agitation pour former une solution laiteuse. Le THF est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif à 25°C et de l'eau est rajoutée à la solution obtenue afin de conserver une concentration de 0.5 mg/ml. 3 g de phospholipides de soja (phosphatidylcholine, pureté 90%) sont alors ajoutés à la solution. Après dissolution complète (5 heures à température ambiante environ) sous agitation magnétique modérée, des liposomes sont formés en soumettant la solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min) pendant 30 minutes environ.

L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet d'identifier des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est excellente.

Exemple 17 : β -cyclodextrine commerciale

On procède comme dans l'exemple 15, mais au lieu d'utiliser le composé obtenu selon l'exemple 2 on utilise une β -cyclodextrine commerciale à concentration molaire identique.

La solution obtenue est translucide car la β -cyclodextrine est soluble dans l'eau et il n'y a pas formation de nanoparticule.

Exemple 18 :

18.a :

Le procédé décrit dans les exemples 15 et 16 est réalisé avec les modifications suivantes : la phase aqueuse est ajoutée dans la phase organique.

Les nanoparticules obtenues ont les mêmes caractéristiques que dans les exemples 15 et 16.

18.b :

Le procédé décrit dans les exemples 15 et 16 est réalisé avec les modifications suivantes : la phase aqueuse contenant préalablement 5g de phospholipides de soja (phosphatidylcholine, pureté 90%) est ajoutée, après
5 dissolution complète des phospholipides, dans la phase organique.

Après évaporation de la phase organique, des liposomes sont formés en soumettant la solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min) pendant 30 minutes environ.

L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet
10 d'identifier des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est excellente.

Exemple 19 :**15 Modification de la taille des nanoparticules :**

La taille de nanoparticules est fonction des différents paramètres de débit, d'agitation et de température. Le procédé décrit dans l'exemple 18 est réalisé en modifiant le débit d'ajout de la phase aqueuse dans la phase organique. Pour un débit de 20 ml/s, la taille des nanoparticules n'est plus que de 125 nm ±
20 5 nm

Les nanoparticules obtenues présentent les mêmes caractères de stabilité que dans l'exemple 18.

Exemple 20 :**25 20.a**

On procède comme dans l'exemple 15a, mais la quantité de produit issue de l'exemple 2a ajoutée est de 3 g soit une concentration en final de 0.5% en β - cyclodextrines substituées, soit 0.00193 mole/l de β - cyclodextrines substituées.

30 La solution laiteuse devient opaque et très blanche avec des nanoparticules formées qui sont très stables.

20.b

On procède comme à l'exemple 20.a mais on rajoute une quantité de phospholipides comprise entre 0,1 et 10% (p/p). Après dissolution complète (5 heures à température ambiante environ) sous agitation magnétique modérée, des liposomes sont formés en soumettant la solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min) pendant 30 minutes environ.

L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet d'identifier des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est excellente.

Exemple 21 :**21.a**

Le procédé décrit dans l'exemple 15a est réalisé avec les modifications suivantes : sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon l'exemple 2a et 300 mg de sorbitan trioleate sont dissous dans l'acétone (150 ml).

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par diffusion de la lumière est de 190 nm \pm 5 nm.

21.b

Le procédé décrit dans l'exemple 15c est réalisé avec les modifications suivantes : sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon l'exemple 2a et 300 mg de sorbitan trioleate sont dissous dans l'acétone (150 ml) et 3 g de phospholipides de soja (phosphatidylcholine, pureté 90%) sont ajoutés à la phase aqueuse. Après dissolution complète (5 heures à température ambiante environ) sous agitation magnétique modérée, des liposomes sont formés en soumettant la solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min) pendant 30 minutes environ.

L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet d'identifier des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est excellente.

Exemple 22 :**22.a**

Le procédé décrit dans l'exemple 15a est réalisé avec les modifications
5 suivantes : sous agitation magnétique, 300 mg d'acide puronique sont dissous
dans l'eau (450 ml).

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par diffusion de la lumière
est de 190 nm \pm 5 nm.

10

22.b

Le procédé décrit dans l'exemple 15c est réalisé avec les modifications
suivantes : sous agitation magnétique, 300 mg d'acide puronique et 3 g de
phospholipides de soja (phosphatidylcholine, pureté 90%) sont dissous dans l'eau
15 (450 ml).

Après dissolution complète (5 heures à température ambiante environ)
sous agitation magnétique modérée, des liposomes sont formés en soumettant la
solution à une agitation à fort cisaillement (type Ultraturrax, 15.000 tr/min)
pendant 30 minutes environ.

20 L'analyse par microscopie électronique à transmission, permet d'identifier
des liposomes possédant une taille comprise entre 50 et 800 nm.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 3, 23 et 40 °C ; elle est
excellente.

25 Exemple 23 :

Le procédé décrit dans l'exemple 16 est réalisé avec les modifications
suivantes : sous agitation magnétique, 300 mg du composé préparé selon
l'exemple 4 et 300 mg de sorbitan trioleate sont dissous dans le THF (12 ml).

30 La taille moyenne des nanoparticules mesurée par diffusion de la lumière
est de 190 nm \pm 5 nm.

Exemple 24 :

Les nanoparticules préparées selon l'exemple 15a (5 ml) sont ajoutées à un gel support (carbomer) (10 g, 0,5 %) et le mélange est homogénéisé.

La stabilité des nanoparticules est étudiée à 23 et 40 °C par observation visuelle et par microscopie à force atomique. Les résultats ont montré que les nanoparticules sont stables sur une période d'étude de 6 mois à 23 °C et à 40 °C. L'analyse par microscopie à force atomique montre la présence de nanoparticules de 180 nm \pm 20 nm dans les gels après 50 jours à 23 et 40 °C.

Exemple 25 :**1. Préparation des nanoparticules en présence d'un actif hydrosoluble :**

25.a : on procède comme dans l'exemple 20a, mais 6 g de caféine sont ajoutés à la phase aqueuse. Les nanoparticules obtenues ont une taille moyenne de 224 nm \pm 13 nm.

25-b : on procède comme dans l'exemple 20a, mais 6 g de caféine sont ajoutés à la phase aqueuse et la phase organique est constituée par 1,3 g de β -cyclodextrine commerciale dans l'acétone à même concentration molaire que la β -cyclodextrine substituée (0.00193 M).

La solution est limpide et transparente car il y a absence de nanoparticule.

Stabilité des échantillons obtenus en 25-a et 25-b :

Temps	0 jour	20 jours	30 jours	2.5 mois
25a-20°C	Suspension blanchâtre	Suspension blanchâtre	Suspension blanchâtre	Suspension Blanchâtre avec léger précipité
25a-45°C	Suspension blanchâtre	Suspension Blanchâtre	Suspension Blanchâtre	Suspension blanchâtre
25b-20°C	Solution translucide	Solution translucide	Solution translucide	Solution translucide
25b-45°C	Solution translucide	Solution translucide	Solution translucide	Solution translucide

Les nanoparticules obtenues avec la caféine (échantillon 25a) sont stables dans le temps à 20 et 45°C.

5 2. Tests d'activité

Etude de pénétration cutanée

Des études de pénétration cutanées sont réalisées sur les produits issus des exemples 25a et 25b, comparés à un échantillon de Caféine liposomée et de Caféine libre. La concentration en Caféine est identique dans les 4 produits testés.

10 Les produits précédemment cités sont déposés (2g) sur la peau de rats hairless mâles montée sur une cellule de Franz de 2.54 cm².

La partie receveur est constituée par du tampon PBS et des antibiotiques. La diffusion est suivie en fonction du temps par des prélèvements du receveur qui sont analysés par Chromatographie Liquide Haute Performance.

15 Le tableau ci-dessous répertorie les résultats obtenus à savoir les quantités moyennes de Caféine par unités de surface (µg/cm²), ayant diffusées dans le compartiment receveur après 24heures :

Temps (heures)	Caféine libre	Caféine liposomée	β-Cyclodextrines exemple 25-a	β-Cyclodextrines exemple 25-b
0	0	0	0	0
24	1783	593	568	235

Après avoir rincé la biopsie précédemment utilisée en étude de diffusion, celle-ci est maintenue dans la cellule de Franz pendant 24 heures sans les donneurs.

- 5 La quantité d'actif libéré dans le tampon PBS est ensuite analysée par HPLC, soulignant l'aptitude de la peau à retenir de façon temporaire la solution testée (Etude de « Relargage »).

- Après l'étude de re largage, la cellule de Franz est démontée et la biopsie est mise en contact avec une solution éthanolique 24 heures de façon à quantifier
10 la caféine, encore présente dans la peau et de mettre en évidence la capacité de la peau à retenir durablement l'actif (Stockage).

µg/cm2	Caféine libre	Caféine liposomée	β-Cyclodextrines exemple 25-a	β-Cyclodextrines exemple 25-b
Re Largage	286.8 ± 28.36	261.03 ± 48.55	224.37 ± 28.64	137.57 ± 28.74
Stockage	26.57 ± 6.55	22.2 ± 2.47	19.1 ± 4.32	10.67 ± 5.45

- Les résultats de diffusion montrent que le produit issu de l'exemple 25-a
15 (nanoparticules formées avec β-cyclodextrine substituées) permet une diffusion de l'actif au moins égale à la diffusion observée avec des liposomes qui est le vecteur de choix pour la pénétration d'un actif. Par contre, les résultats obtenus avec le produit issu de l'exemple 25-b (β-cyclodextrine commerciales) ne permet pas la diffusion de l'actif à travers la peau. Les études de re largage et stockage
20 confirment que le produit issu de l'exemple 25-a, se positionne comme un vecteur efficace de l'actif au sein de la peau.

Exemple 26**1. Préparation de nanoparticules en présence d'un actif liposoluble :**

26-a-On procède comme dans l'exemple 20a mais 0.6 gr de vitamine E sont
 5 ajoutés à l'acétone soit 0,1% en final de vitE. Les nanoparticules ont une taille
 moyenne de 252 nm \pm 12 nm.

26-b : on procède comme dans l'exemple 20a, mais 0.6 g de Vitamine E sont
 ajoutés à la phase organique constituée par l'acétone et la β -cyclodextrine
 10 commerciale à même concentration molaire que la β -cyclodextrine substituée
 (0.00191 M) (exemple 26-a).

La solution est limpide et transparente car il y a absence de nanoparticule.

26-c-Des liposomes sont réalisés à 0,1% en vitE avec 3% de lecithine de soja.

15

26-d-Un témoin constitué par 0,1% de vitE dans un mélange Eau+Acétone est
 réalisé.

Une étude de la stabilité dans le temps des produits 26-a et 26-b est
 réalisée :

Temps	0 jour	7 jours	20 jours	2 mois
26-a-20°C	Suspension blanchâtre	Suspension blanchâtre	Suspension blanchâtre	Suspension Blanchâtre avec léger précipité
26-a-45°C	Suspension blanchâtre	Suspension blanchâtre	Suspension + blanchâtre	Suspension blanchâtre
26-b-20°C	Solution translucide	Solution translucide Avec VitE en surface	Solution translucide Avec VitE en surface	Solution translucide avec VitE en surface (+)

26-b-45°C	Solution translucide	Solution translucide VitE en surface	Solution translucide VitE en surface	Solution translucide VitE en surface (++)
-----------	-------------------------	---	---	--

L'échantillon 26-a présente une bonne stabilité à 20 et 45°C sur une période de 2 mois : les nanoparticules sont stables, contrairement à l'échantillon 26-b où l'actif se retrouve en surface car il y a absence de nanoparticule.

- 5 La teneur en vitamine E est dosée par HPLC (fluorescence) est évaluée pour chaque échantillon réalisé :

	Dosage de la vitamine E
26-a	0,0881%
26-b	0,0246%
26-c	0,0182%
26-d	0,0943%

- 10 Le dosage de la vitamine E sur les 4 échantillons réalisés a permis de mettre en évidence que les β -cyclodextrines substituées selon l'exemple 2a, encapsulent la vitamine E de façon très efficace : 0,0881 % ont pu être dosés sur la suspension blanchâtre pour 0,1% de vitamine E mise en jeu.

- 15 L'échantillon B constitué par la β -cyclodextrine commerciale n'a permis de doser que 0,0246 % de vitamine E sur la suspension obtenue ce qui s'explique par le fait que la vitamine E se retrouve en surface.

L'échantillon C, constitué par le liposome n'a pas permis d'encapsuler de façon efficace la vitamine E et la solution D constitué par le témoin nous permet de valider le dosage de la vitamine E.

2. Tests d'activité

Etude de pénétration cutanée

Des études de pénétration cutanées ont été réalisées sur les produits 26-a, 26-b, 26-c et 26-d issus de l'exemple 26. Ces produits sont déposés (2g) sur la
5 peau de rats hairless mâles montée sur une cellule de Franz de 2.54 cm².

La partie receveur est constituée par de l'éthoxydiglycol et des antibiotiques. La diffusion est suivie en fonction du temps par des prélèvements du receveur puis analysés par HPLC (fluorescence).

Le tableau ci-dessous répertorie les résultats de pourcentage de vitE diffusée après
10 48heures :

Temps (heures)	Vit E libre	VitE liposomée	β-Cyclodextrines exemple 26-a	β-Cyclodextrines exemple 26-b
0	0 %	0 %	0 %	0 %
48	10.32 %	2.04 %	5.8 %	1.52 %

Après avoir rincé la biopsie précédemment utilisée en étude de diffusion, celle-ci est maintenue dans la cellule de Franz pendant 24 heures sans les
15 donneurs.

La quantité d'actif libérée dans l'éthoxydiglycol est ensuite analysée par HPLC, soulignant l'aptitude de la peau à retenir de façon temporaire la solution testée (étude de relargage).

Après l'étude de relargage, la cellule de Franz est démontée et la biopsie est
20 mise en contact avec une solution ethanolique 24 heures de façon à quantifier la vitamine E, encore présente dans la peau et de mettre en évidence la capacité de la peau à retenir durablement l'actif.

% de diffusion	Vit E libre	VitE liposomée	β -Cyclodextrines exemple 26-a	β -Cyclodextrines exemple 26-b
Relargage	3.33 ± 0.9	0.21 ± 0.14	1.46 ± 0.16	1.47 ± 0.7
Stockage	1.74 ± 0.24	0.66 ± 0.21	2.81 ± 0.57	1.1 ± 0.09

Les résultats de diffusion montrent que le produit issu de l'exemple 26-a (nanoparticules formées avec β -cyclodextrine substituées) permet une diffusion de l'actif supérieure à la diffusion observée avec des liposomes contrairement au produit issu de l'exemple 26-b (β -cyclodextrine commerciales) qui ne permet pas une bonne diffusion de la vitE dans la peau.

Les études de relargage et stockage confirment que le produit issu de l'exemple 26-a, se positionne comme un vecteur efficace de l'actif au sein de la peau.

Exemple 27 :

Utilisation des produits de l'invention dans des formulations cosmétiques ou pharmaceutiques de type émulsion huile dans eau

Formulation 27a :

A	Eau	qsp 100
	Butylène Glycol	2
	Glycérine	3
	Sodium Dihydroxycétyl	2
	Phosphate, Isopropyl Hydroxycétyl Ether	
B	Glycol Stéarate SE	14
	Triisononanoine	5
	Octyl Cocoate	6

C	Butylène Glycol, Méthylparaben, 2	
	Ethylparaben, Propylparaben,	
	pH ajusté à 5,5	
D	Produits de l'invention	0,01 – 10 %

Les phases A et B sont chauffées séparément à 75°C, puis B est ajouté à A sous agitation vigoureuse ; C puis D sont rajoutés ensuite, lors du refroidissement de la
 5 crème ainsi formée.

Formulation 27b :

A	Eau	qsp 100
	Butylène Glycol	2
	Glycérine	3
	Polyacrylamide, Isoparafine,	2,8
	Laureth-7	
B	Butylène Glycol, Méthylparaben, 2	
	Ethylparaben, Propylparaben ;	
	Phénoxyéthanol, Méthylparaben, 2	
	Propylparaben, Butylparaben,	
	Ethylparaben	
10	Butylène Glycol	0,5
	C	Produits de l'invention 0,01 – 10 %

La phase A est chauffée à 75°C ; B puis C sont ajoutés à A sous agitation, lors du refroidissement de la formule ainsi fabriquée.

Formulation 27c :

A	Carbomer	0,50
	Propylène Glycol	3
	Glycérol	5
	Eau	qsp 100
B	Octyl Cocoate	5
	Bisabolol	0,30
	Diméthicone	0,30
C	Sodium Hydroxyde	1,60
D	Phénoxyéthanol, Méthylparaben,	0,50
	Propylparaben, Butylparaben,	
	Ethylparaben	
E	Parfum	0,30
F	Produits de l'invention	0,01 – 10 %

Les phases A et B sont chauffées séparément à 75°C, puis B est ajouté à A sous agitation vigoureuse ; C puis D puis E puis F sont rajoutés ensuite, lors du refroidissement de la crème ainsi formée.

Exemple 28 de l'invention :**Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de type eau dans huile**

A	PEG 30 – dipolyhydroxystearate	3
---	--------------------------------	---

	Triglycérides capriques	3
	Cétéaryl Octanoate	4
	Dibutyl Adipate	3
	Huile de grains de raisin	1,5
	Huile de Jojoba	1,5
	Phénoxyéthanol, Méthylparaben,	0,5
	Propylparaben, Butylparaben,	
	Ethylparaben	
B	Glycérine	3
	Butylène Glycol	3
	Magnésium Sulfate	0,5
	EDTA	0,05
	Eau	qsp 100
C	Cyclométhicone	1
	Diméthicone	1
D	Parfum	0,3
E	Produits de l'invention	0,01 – 10 %

5

Les phases A et B sont chauffées séparément à 75°C, puis B est ajouté à A sous agitation vigoureuse ; C puis D puis E sont rajoutés ensuite, lors du refroidissement de la crème ainsi formée.

10

Exemple 29 de l'invention :**Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de type
shampooing ou gel douche**

5

A	Gomme de Xanthan	0,8
	Eau	qsp 100
B	Butylène Glycol, Méthylparaben,	0,5
	Ethylparaben, Propylparaben	
	Phénoxyéthanol, Méthylparaben,	0,5
	Propylparaben, Butylparaben, Ethylparaben	
C	Acide citrique	0,8
D	Sodium Laureth Sulfate	40,0
E	Produit de l'invention	0,01 – 10 %

10

Les phases A et B sont préparées à température ambiante séparément, puis B est ajouté à A sous agitation ; C puis D puis E sont rajoutés ensuite, sous agitation modérée.

Exemple 30 de l'invention :**Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de type rouge à lèvres et autres produits anhydres**

5

A	Cire minérale	17,0
	Isostéaryl Isostéarate	31,5
	Propylène Glycol Dipélgargonate	2,6
	Propylène Glycol Isostéarate	1,7
	Cire d'abeilles/PEG 8	3,0
	Huile de noyaux de palme hydrogénée	3,4
	Huile de glycérides de palme hydrogénée	
	Huile de Lanoline	3,4
	Huile de Sésame	1,7
	Cétyl Lactate	1,7
	Huile minérale, Alcool de Lanoline	3,0
B	Huile de Castor	qsp 100
	Dioxyde de titane	3,9
	Mélange de pigments organiques	3
	ou/et minéraux	
C	Produits de l'invention	0,01 – 5 %

Les phases A et B sont chauffées séparément à 80°C, puis B est ajouté à A sous agitation ; C est rajouté ensuite, après avoir obtenu un mélange homogène de A/B, à une température comprise entre 20 et 80°C.

Exemple 31 de l'invention :

Utilisation des produits de l'invention dans une formulation de gels aqueux (contours de l'œil, amincissants, etc...)

5

A	Eau	qsp 100
	Polymère carboxyvinyle (aussi 0,5 appelé carbomer)	
	Butylène Glycol	15
	Phénoxyéthanol,	Méthylparaben, 0,5
	Propylparaben,	Butylparaben,
	Ethylparaben	
B	Produits de l'invention	0,01 – 10 %

La phase A est préparée en ajoutant tous les ingrédients et en chauffant l'ensemble à 80°C jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène. B est alors ajouté à A sous
 10 agitation vigoureuse lors du refroidissement du gel ainsi formée.

Exemple 32 - Tests d'innocuité

Evaluation de l'acceptation cosmétique d'une préparation contenant les produits de l'invention

15

Les essais de toxicologie ont été réalisés sur le composé obtenu selon l'exemple 2a incorporé à 10% dans un gel de xanthane à 0.5%, par une évaluation oculaire chez le lapin, par l'étude de l'absence de toxicité anormale par administration orale unique chez le rat et par l'étude du pouvoir sensibilisant sur
 20 le cobaye.

Parallèlement, une étude de toxicologie sur la β -cyclodextrine commerciale incorporée à 10% dans un gel de xanthane à 0.5% est menée dans les mêmes conditions expérimentales.

1. Evaluation de l'irritation primaire cutanée chez le lapin :

Les préparations décrites ci-dessus sont appliquées sans dilution à la dose de 0,5 ml sur la peau de 3 lapins selon la méthode préconisée par la directive OCDE concernant l'étude de " l'effet irritant/corrosif aigu sur la peau ".

5 Les produits sont classés selon les critères définis par l'arrêté du 1/2/1982 publié au JORF du 21/02/82.

Les résultats de ces essais, ont permis de conclure que la préparation contenant la β -cyclodextrine commerciale était classée légèrement irritante pour la peau alors que la préparation contenant le composé obtenu selon l'exemple 2a (β -
10 cyclodextrine substituée par des chaînes d'acide lauriques) était classée non irritante pour la peau.

La substitution de la β -cyclodextrine permet donc de diminuer le caractère irritant des cyclodextrines.

15 2. Evaluation de l'irritation oculaire chez le lapin :

Les préparations décrites ci-dessus ont été instillées pure en une seule fois, à raison de 0,1ml, dans l'œil de 3 lapins selon la méthode préconisée par la directive de l'OCDE n °405 du 24 février 1987 concernant l'étude de " l'effet irritant/corrosif aigu sur les yeux ".

20 Les résultats de ce test permettent de conclure que les préparations peuvent être considérées comme non irritantes pour les yeux, au sens de la directive 91/326 CEE utilisée pure ou sans dilution.

25 3. Essai sur l'absence de toxicité anormale par administration orale unique chez le rat :

Les préparations décrites ont été administrées en une fois par voie orale à la dose de 5g/Kg de poids corporel, à 5 rats mâles et 5 rats femelles selon un protocole inspiré de la directive de l'OCDE n°401 du 24 février 1987 et adapté aux produits cosmétiques.

Les DL0 et DL50 sont trouvées supérieures à 5000 mg/Kg. Les préparations testées ne sont donc pas classées parmi les préparations dangereuses par ingestion.

5 4. Evaluation du potentiel de sensibilisation cutanée chez le cobaye :

Les préparations décrites sont soumises au test de maximisation décrit par Magnusson et Kligmann, protocole en accord avec la ligne directrice n°406 de l'OCDE.

10 Les préparations sont classées comme non sensibilisantes par contact avec la peau.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de cyclodextrines non hydroxyalkylées, dont au moins une fonction alcool primaire (CH_2OH) est substituée, la partie $-\text{OH}$ étant
 5 remplacée par un substituant de formule $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ou $-\text{NR}_1\text{R}_2$, dans laquelle :
 R , R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse contenant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non,
 10 notamment pour favoriser la pénétration tissulaire, soit pour une application cosmétique, soit pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, en particulier dermopharmaceutiques ; à la condition que lorsque le substituant est de formule $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, les cyclodextrines non hydroxyalkylées estérifiées soient utilisées comme vecteur d'au moins un principe actif.
- 15 2. Utilisation de cyclodextrines non hydroxyalkylées, sous forme de micelles ou de nanoparticules, dont au moins une fonction alcool primaire (CH_2OH) est substituée, la partie $-\text{OH}$ étant remplacée par un substituant de formule $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ou $-\text{NR}_1\text{R}_2$, dans laquelle :
 20 R , R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non,
 notamment pour favoriser la pénétration tissulaire, soit pour une application
 25 cosmétique, soit pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, en particulier dermopharmaceutiques, de préférence comme vecteur d'au moins un principe actif.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la cyclodextrine substituée présente la formule chimique suivante :



dans laquelle :

- CD représente une structure de base de cyclodextrine non hydroxyalkylée sans ses groupes hydroxyles, en particulier l' α , β ou γ -cyclodextrine,
- OH représente les groupes hydroxyles libres de la cyclodextrine,
- 5 - x et z représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier compris entre 0 et 17, ou entre 0 et 20, ou entre 0 et 23, lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- y représente un nombre entier entre 1 et 18, ou entre 1 et 21, ou entre 1 et 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- 10 - w représente un nombre entier tel que la somme ($w + x + y + z$) est égale à 18, 21 ou 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- X représente un substituant de formule $-O-C(=O)-R$ ou $-N(R_1R_2)$ définis ci-après, remplaçant la partie $-OH$ d'au moins une fonction alcool primaire et éventuellement d'au moins une fonction alcool secondaire,
- 15 - P représente un radical substituant d'un groupe hydroxyle primaire ou secondaire, en particulier un substituant sulfate, phosphate, méthyle, ose ou oside.
- lorsque au moins un X représente $-NR_1R_2$, $-NR_1R_2$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire, et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle secondaire, attaché au squelette cyclodextrine dans lequel R_1 et R_2
- 20 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence lorsque X représente NR_1R_2 , de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des
- 25 cyclodextrines sont substituées par le groupe amino NR_1R_2 ,
- lorsque au moins un X représente $-O-C(=O)-R$, $-O-C(=O)-R$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle secondaire, ou des deux, rattaché au squelette cyclodextrine, dans lequel R représente un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de
- 30 carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique,

saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence lorsque X représente -O-COR, de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des cyclodextrines sont substituées par le groupe ester -O-COR.

- (X)_y peut représenter des mélanges de groupes -NR₁R₂ ou -OCOR substituant
5 d'au moins un groupe hydroxyle primaire et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle secondaire, ou des deux.

- M est un substituant d'au moins une fonction alcool primaire ou secondaire ou les deux de la cyclodextrine, M est un groupe fonctionnel G₁ ou un radical spécifique G₂, soit substituant directement une fonction alcool primaire ou
10 secondaire de la cyclodextrine, soit substituant indirectement ladite fonction alcool primaire ou secondaire par l'intermédiaire d'un bras espaceur W, dans lesquels :

- W est un bras espaceur ayant de 1 à 20 atomes de carbone, incluant les groupes choisis parmi les fonctions suivantes et leurs dérivés : acide, acide sulfonique et
15 phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés,

- G₁ représente au moins une fonction suivante et ses dérivés : acide, acide
20 sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés, et

- G₂ représente au moins l'un des composés suivants ou ses dérivés choisis parmi
25 le groupe consistant d'un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, une lectine, un acide aminé, un peptide, une protéine, un anticorps, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un
30 ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique,

une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, une substance cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires active.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la cavité de la cyclodextrine substituée comprend une substance active notamment cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement ou alimentaires acceptable, encapsulée dans celle-ci et/ou liée de façon covalente avec celle-ci.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi le groupe consistant d'au moins un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, un acide aminé, un peptide, une protéine, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine, la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, un excipient cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires acceptable.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la cyclodextrine précitée est choisie parmi le groupe consistant d'une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes lauriques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 2 ou 3 chaînes lauriques ou 7, 8 ou 9 chaînes lauriques ; d'une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes hexanoïques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 6 à 10 chaînes hexanoïques, principalement 7, 8 et 9 chaînes d'acide hexanoïque ; ou N,N-dipentylamine, au moins chacun de ces substituants étant sur au moins une fonction hydroxyle de la base primaire de la cyclodextrine.

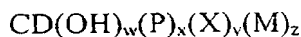
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est en outre substitué par au

moins un substituant choisi parmi le groupe consistant de 4-nitrophénylformate ; éthyloxalique ; chloroacétyle ; succinique ; oxalique ; sulfonique ; N-(2-amino éthyl) lactonamide.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est une β -cyclodextrine, en particulier une heptakis (6-déoxy-6-(N,N-dipentylamino))- β -cyclodextrine.

9. Micelle ou nanoparticule à base de dérivé de cyclodextrine, caractérisée en ce qu'elle est préparée à partir du dérivé de cyclodextrine non hydroxyalkylée tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Micelle ou nanoparticule à base de cyclodextrine substituée, caractérisée en ce que la cyclodextrine substituée est non hydroxyalkylée et présente la formule chimique suivante :



15

- CD représente une structure de base de cyclodextrine non hydroxyalkylée sans ses groupes hydroxyles, en particulier l' α , β ou γ -cyclodextrine,
- OH représente les groupes hydroxyles libres de la cyclodextrine,
- x et z représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier compris entre 0 et 17, ou entre 0 et 20, ou entre 0 et 23, lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- y représente un nombre entier entre 1 et 18, ou entre 1 et 21, ou entre 1 et 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- w représente un nombre entier tel que la somme ($w + x + y + z$) est égale à 18, 21 ou 24 lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ ,
- X représente un substituant de formule $-O-C(=O)-R$ ou $-N(R_1R_2)$ définis ci-après, remplaçant la partie -OH d'au moins une fonction alcool primaire et éventuellement d'au moins une fonction alcool secondaire,
- P représente un radical substituant d'un groupe hydroxyle primaire ou secondaire, en particulier un substituant sulfate, phosphate, méthyle, ose ou oside.

- lorsque au moins un X représente $-NR_1R_2$, $-NR_1R_2$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire, et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle secondaire, attaché au squelette cyclodextrine dans lequel R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus
5 préférentiellement une chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence lorsque X représente NR_1R_2 , de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des cyclodextrines sont substituées par le groupe amino NR_1R_2 ,
- 10 - lorsque au moins un X représente $-O-C(=O)-R$, $-O-C(=O)-R$ est un radical substituant d'au moins un groupe hydroxyle primaire et éventuellement d'au moins un groupe hydroxyle secondaire, ou des deux, rattaché au squelette cyclodextrine, dans lequel R représente un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, de préférence de 1 à 22 atomes de carbone, plus préférentiellement une
15 chaîne grasse comportant de 2 à 22 atomes de carbone, linéaire ou cyclique, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non ; de préférence lorsque X représente $-O-COR$, de 1 à 100 % des groupes hydroxyles primaires des cyclodextrines sont substituées par le groupe ester $-O-COR$.
- $(X)_y$ peut représenter des mélanges de groupes $-NR_1R_2$ ou $-OCOR$ substituant
20 d'au moins une fonction alcool primaire et éventuellement d'au moins une fonction alcool secondaire, ou des deux.
- M est un substituant d'au moins une fonction alcool primaire ou secondaire ou les deux de la cyclodextrine, M est un groupe fonctionnel G_1 ou un radical spécifique G_2 , soit substituant directement une fonction alcool primaire ou
25 secondaire de la cyclodextrine, soit substituant indirectement ladite fonction alcool primaire ou secondaire par l'intermédiaire d'un bras espaceur W, dans lesquels :
- W est un bras espaceur ayant de 1 à 20 atomes de carbone, incluant les groupes choisis parmi les fonctions suivantes et leurs dérivés : acide, acide sulfonique et
30 phosphorique, alcanoyale, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide,

amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés,

- G₁ représente au moins une fonction suivante et ses dérivés : acide, acide sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés, et

- G₂ représente au moins l'un des composés suivants ou ses dérivés choisis parmi le groupe consistant d'un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, une lectine, un acide aminé, un peptide, une protéine, un anticorps, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, une substance cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires active.

11. Micelle ou nanoparticule selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que la cyclodextrine précitée est choisie parmi le groupe consistant d'une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes lauriques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 2 ou 3 chaînes lauriques ou 7, 8 ou 9 chaînes lauriques.

12. Micelle ou nanoparticule selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est une cyclodextrine substituée par au moins un substituant hexanoïque sur au moins une fonction hydroxyle primaire.

13. Micelle ou nanoparticule selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est une β -cyclodextrine, en particulier une heptakis (6-déoxy-6-(N,N-dipentylamino))- β -cyclodextrine.

14. Micelle ou nanoparticule selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine comprend au moins une fonction hydroxyle primaire ou secondaire substituée par au moins un M tel que défini à la revendication 10, avec un groupe fonctionnel G₁ choisi
5 parmi le groupe consistant d'un groupe nitro, halogénure, ester, en particulier d'éthyloxalyle, acide, en particulier acide oxalique, sulfonique, amine, en particulier éthylène diamine, ou un radical G₂ choisi parmi un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, un acide aminé, un peptide, une protéine, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un
10 chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un colorant, un excipient
15 cosmétiquement, dermatopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires acceptable.

15. Micelle ou nanoparticule selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, caractérisée en ce que la nanoparticule en cyclodextrine substituée comprend une substance active notamment cosmétiquement,
20 dermatopharmaceutiquement, pharmaceutiquement ou alimentaires acceptable, encapsulée dans celle-ci ou liée de façon covalente avec celle-ci.

16. Micelle ou nanoparticule selon la revendication 15, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi le groupe consistant d'au moins un sucre, un polyol, un oligosaccharide, un polysaccharide, un acide aminé, un
25 peptide, une protéine, un nucléotide, un nucléoside, un oligonucléotide, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stérol, un stéroïde, une hormone, un flavonoïde, un terpène, la caféine la théophylline et leurs dérivés, la nicotine et ses dérivés, une vitamine, un ester de vitamine, le cholestérol, un phospholipide, un glycolipide, un sphingolipide, un céramide, un triglycéride, un
30 polyphénol naturel ou synthétique, une huile essentielle, un arôme, un parfum, un

colorant, un excipient cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement, ou alimentaires acceptable.

17. Composition choisie parmi le groupe consistant en une composition cosmétique, dermopharmaceutique, pharmaceutique ou agroalimentaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une cyclodextrine, en particulier sous forme de micelle ou de nanoparticule, telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 16, en combinaison avec un excipient, véhicule ou support cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement acceptable, ou acceptable dans l'alimentation, cet excipient étant en particulier composé de phospholipides, par exemple la lécithine, d'agents tensio-actifs, de lipides cationiques.

18. Composition choisie parmi le groupe consistant en une composition cosmétique, dermopharmaceutique, pharmaceutique ou agroalimentaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une micelle ou nanoparticule telle que définie à l'une quelconque des revendications 9 à 16, en combinaison avec un excipient, véhicule ou support cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement acceptable, ou acceptable dans l'alimentation, cet excipient étant en particulier composé de phospholipides, par exemple la lécithine, d'agents tensio-actifs, de lipides cationiques.

19. Composition selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que la cyclodextrine précitée est choisie parmi le groupe consistant d'une cyclodextrine substituée par 1 à 18, 1 à 21 ou 1 à 24 chaînes grasses lauriques lorsque les cyclodextrines sont respectivement de type α , β ou γ , en particulier 2 ou 3 chaînes lauriques ou 7, 8 ou 9 chaînes lauriques.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est une cyclodextrine substituée par au moins un substituant hexanoïque sur au moins une fonction hydroxyle primaire.

21. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine est une β -cyclodextrine, en particulier une heptakis (6-déoxy-6-(N,N-dipentylamino))- β -cyclodextrine.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, caractérisée en ce que le dérivé de cyclodextrine comprend au moins une fonction hydroxyle primaire ou secondaire substituée par un composé et ses dérivés ou un groupe fonctionnel et ses dérivés choisis parmi les groupes consistant en acide, acide sulfonique et phosphorique, alcanoyle, alcényle, alcynyle, aldéhyde, amine, amide, azide, anhydride d'acide, cétone, isocyanate, phényle, hydroxyle, époxy, ester, imide, amidine, halogénure, nitro, nitriles, peroxydes, dérivés organo métalliques, dérivés soufrés, un sucre, un oligosaccharide, un polysaccharide, un aminoacide, un peptide, une protéine, un nucléotide, un oligonucléotide, un nucléoside, un oligonucléoside, un chromophore, un polymère, un stéroïde, une vitamine ou une autre substance active.

23. Nouvelle cyclodextrine, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un dérivé de cyclodextrine tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour lesquelles :

- soit au moins un X représente $-N(R_1R_2)$ d'un alcool primaire,
- soit au moins un X représente $-N(R_1R_2)$ combiné à au moins un $-O-C(=O)-R$,
- soit au moins un X représente $-O-C(=O)-R$ avec au moins un radical P et/ou au moins un radical M substituant d'au moins un alcool primaire et/ou un alcool secondaire,
- soit au moins un X représente $-O-C(=O)-R$, le dérivé de cyclodextrine servant alors de vecteur de principe actif, en étant combiné avec une substance active, notamment cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement ou alimentaires acceptable, encapsulé dans celle-ci et/ou lié de façon covalente avec celle-ci, chaque substituant X, P ou M, ou ladite substance active, étant tels que définis dans l'une quelconque des revendications 3 à 16,
- soit le dérivé de cyclodextrine est combiné avec au moins une dite substance active.

24. Procédé de soin cosmétique caractérisé en ce qu'il comprend l'application topique sur une zone du corps, incluant le visage, une quantité

cosmétiquement efficace d'une cyclodextrine substituée, telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes, éventuellement dans un excipient cosmétiquement acceptable.

- 5 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la cyclodextrine substituée comprend au moins une substance active, notamment cosmétiquement, dermopharmaceutiquement, pharmaceutiquement ou alimentaires acceptable, encapsulé ou lié de façon covalente à celle-ci, en particulier telle que définie à la revendication 5 ou 16.

1/3

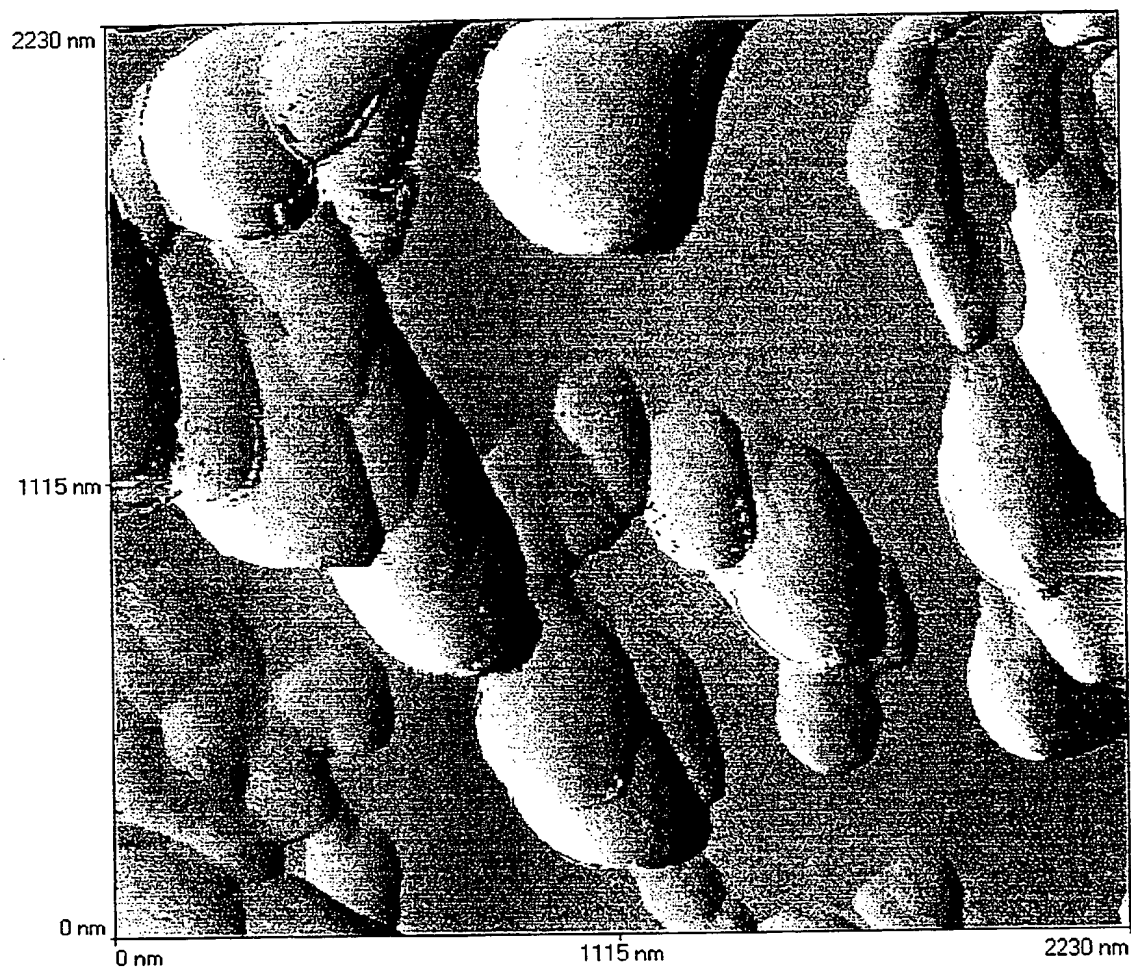


Figure 1: observation des nanoparticules par microscopie à force atomique

2 / 3

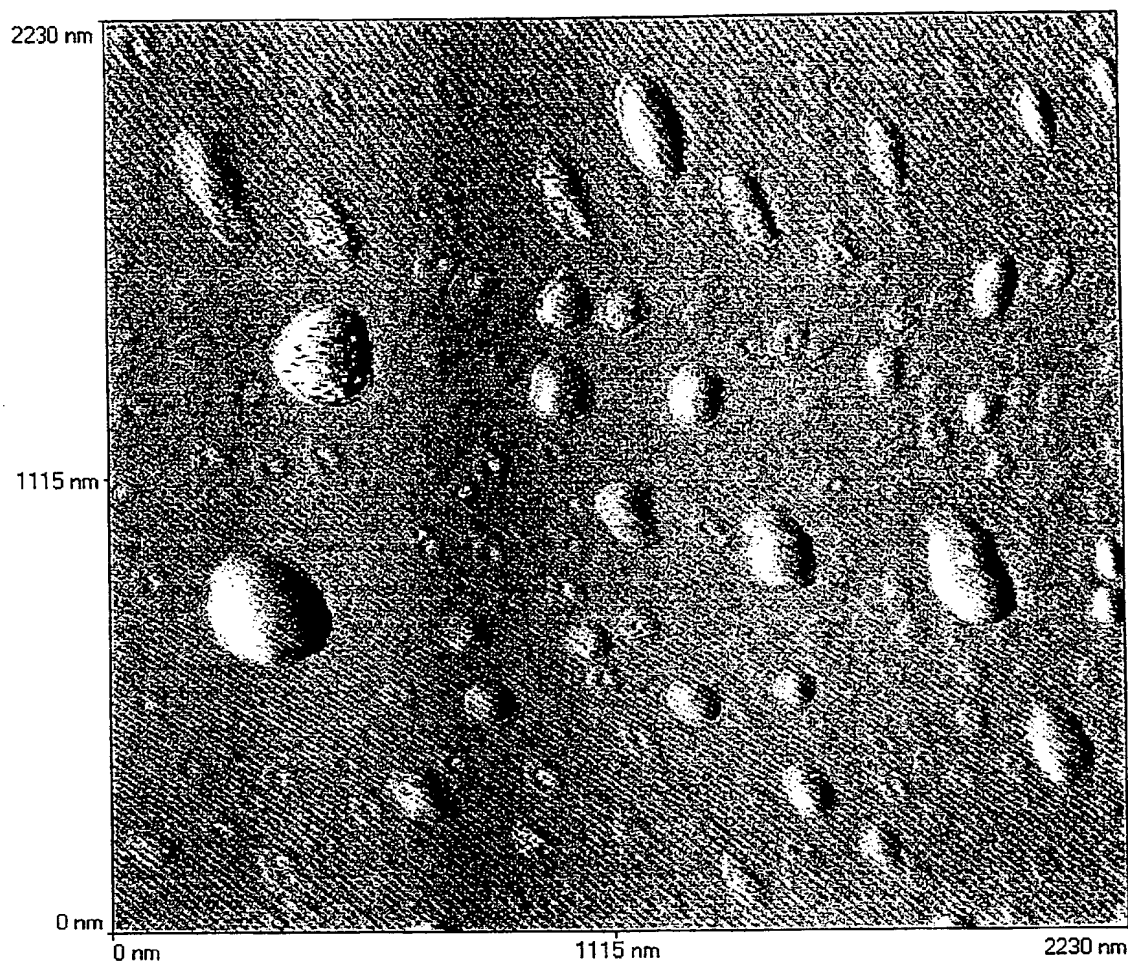


Figure 2 : observation des nanoparticules par microscopie à force atomique

3/3

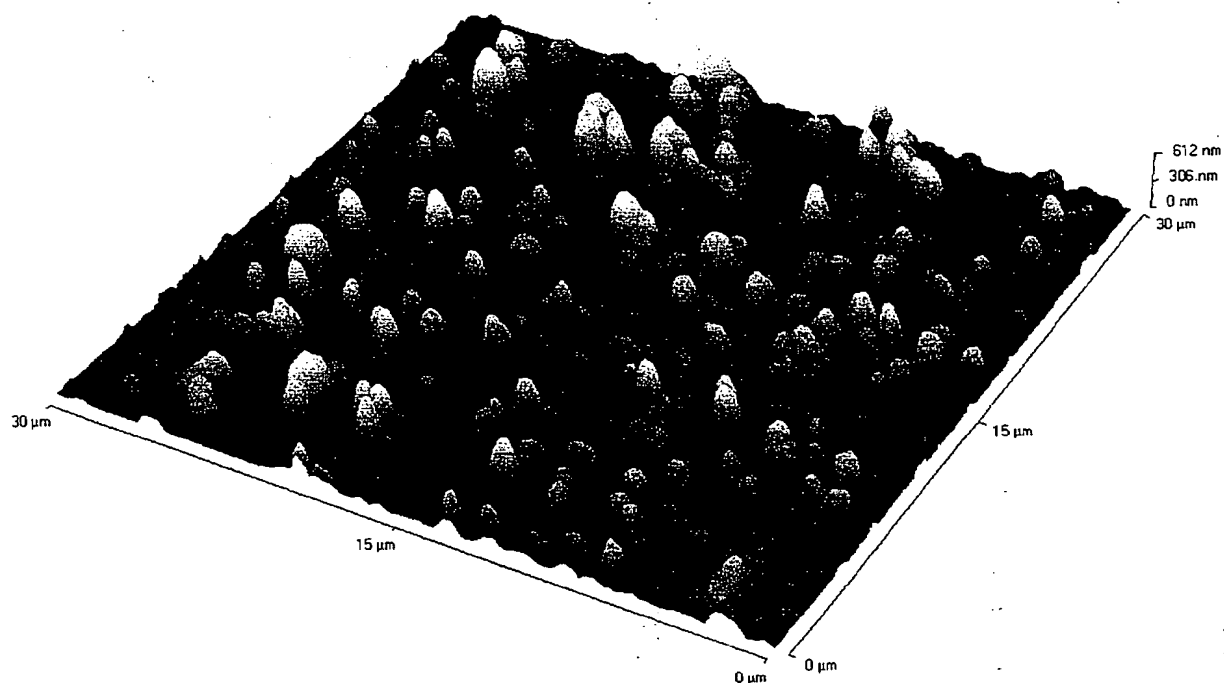


Figure 3 : observation des nanoparticules dans un gel de carbopol après 18 jours à 23°C.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 590005
FR 0006102

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 1, 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4533s, page 396; colonne r; XP002159897 * abrégé * & JP 07 485015 A (TANABE SEIYAKU CO.) 15 août 1974 (1974-08-15)	23	A61K47/40 A61K7/48 A61K9/51 C08B37/16
A	TOMOYA OGAWA ET AL.: "A new approach to regioselective acylation of polyhydroxy compounds" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 55, 1977, pages c1-c6, XP002159887 n1 * page C3, alinéa 5 * * page C5; figure *	23	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C08B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 février 2001		Mazet, J-F	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)